FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

J. ROLLAND

Ancien interne des Hôpitaux

Chef de Laboratoire à l'hôpital Trousseau.

Né à Luzarches (Seine-et-Oise), le 1er Mars 1886.

Travail du Laboratoire de M. le Docteur E. RIST à l'hôpital Laënnec.

Étude

sur le

Phénomène de Koch

et la

Réinfection tuberculeuse

Président : M. DEBOVE, *Professeur.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Auguste BROCA.
Pharmacologie et Matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUENIOT.	LERI.	RICHAUD.
BERNARD.	GUILLAIN.	LOEPER.	ROUSSY.
BRANCA.	JEANNIN.	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRUMPT.	JOUSSET (André).	MOCQUOT.	SAUVAGE,
CAMUS.	LABBE (Henri).	MULON.	SCHWARTZ (Anselme).
CASTAIGNE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NICLOUX.	SICARD.
CHAMPY.	LANGLOIS.	NOBECOURT	TANON.
CHEVASSU.	LECENE.	OKINCZYC.	TERRIEN.
COUVELAIRE.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TIFFENEAU.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	VILLARET.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	ZIMMERN.
GREGOIRE.	LEREBOULLET.	RIBIERRE.	

Le Secrétaire de la Faculte : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

J11

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur DEBOVE

Médecin de l'hôpital Beaujon

Secrétaire perpétuel de l'Académie de médecine

A MON MAITRE M. LE DOCTEUR E. RIST

Médecin de l'hôpital Laënnec.

Qui m'a donné le sujet de cette thèse et a bien voulu m'aider de ses conseils.

A MON MAITRE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. MORESTIN

A MON ONCLE

M. le Docteur G. WEBER

A MON COUSIN

M. le Docteur Ch. ESMEIN

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

M. le Professeur agrégé TUFFIER. 1907-1908.
M. le Professeur DEBOVE. 1908-1909.

Internat

M. le Professeur NAGEOTTE. 1909-1910.
M. le Docteur H. TRIBOULET. 1910-1911.
M. le Docteur E. RIST, 1911-1912.
M. le Professeur DEBOVE. } 1912-1913.
M. le Prof' agrégé CASTAIGNE. }

*
* *

A MM. les Professeurs agrégés NETTER, JOUSSET.

A MM. les Docteurs RIBADEAU-DUMAS, SAVARIAUD, LAUBRY, TRÉMOLIÈRES, SAINTON, ARMAND-DELILLE.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Les phénomènes observés à la suite de la réinoculation de bacilles de Koch à un animal déjà tuberculeux diffèrent toujours, à plus d'un titre, de ceux qui surviennent après une première inoculation.

Il y a fort longtemps que certaines singularités de la réinfection avaient frappé quelques observateurs : dès 1885, Charrin (28) constatait que la réinoculation sous-cutanée donne lieu à une lésion grave, et S. Arloing (2) faisait, en 1892, des expériences aboutissant à des conclusions analogues.

Au contraire, R. Koch (52) décrivit, en 1891, la nécrose rapide, l'élimination escharotique et la guérison par cicatrice qui se succédaient au niveau de ses réinoculations sous-cutanées chez le cobaye tuberculeux.

Voici d'ailleurs comment s'exprime R. Koch dans une courte note :

« Quand on inocule un cobaye sain avec une culture pure de bacille tuberculeux, la lésion traumatique résultant de l'inoculation se cicatrise généralement et dans les premiers jours semble guérir ; ce n'est que du 10e au 14e jour qu'on voit apparaître un nodule dur qui s'ulcère bientôt, cette ulcération persistant jusqu'à la mort de l'animal.

« Les choses se passent tout différemment quand on inocule un cobaye déjà tuberculeux (les animaux qui se prêtent le mieux à cette observation sont ceux qui ont été tuberculisés avec succès 4 à 6 semaines auparavant).

« Chez un tel animal, la petite lésion traumatique causée par l'inoculation commence d'abord par se fermer : mais il ne se forme pas de nodule. Au bout d'un à deux jours, il survient au contraire une modification très particulière du territoire de l'inoculation ; ce territoire durcit et prend une coloration foncée, et, à la vérité, cette altération ne se limite pas exactement à la place de l'inoculation : elle s'étend toujours à l'entour et cela sur une surface de 0,5 à 1 centimètre de diamètre.

« Les jours suivants la peau ainsi modifiée prend de plus en plus nettement l'aspect d'une escarre qui finit par s'éliminer, et il reste finalement une ulcération plane qui, ordinairement, guérit rapidement et d'une manière durable, sans que les ganglions du voisinage aient été infectés.

« Les bacilles tuberculeux inoculés agissent donc d'une façon toute différente sur la peau d'un cobaye sain et sur celle d'un animal tuberculeux ; cette propriété surprenante n'appartient pas exclusivement aux bacilles tuberculeux vivants, elle appartient aussi aux bacilles tués, qu'ils aient d'ailleurs été tués par une exposition prolongée à une température basse, par l'ébullition ou par un agent chimique quelconque. »

On sait assez que ces constatations amenèrent à la découverte de la tuberculine ; c'était seulement pour exposer la genèse de cette découverte que Koch écrivait

d'ailleurs les lignes que nous venons de citer ; à vrai dire la tuberculine fit du tort à l'expérience fondamentale de Koch, qui fut assez vite oubliée.

Strauss (86) la reproduisit cependant, comme il le rapporte en 1895, dans son livre classique (1). Il dit avoir obtenu des résultats variables : tantôt la réinoculation déterminait le phénomène de Koch, « c'est-à-dire la simple formation d'une plaque de nécrose suivie de cicatrisation et sans adénopathie appréciable » ; tantôt, au contraire, il obtenait un ulcère tuberculeux ou un abcès caséeux avec engorgement des ganglions correspondants : il est difficile d'expliquer ces différences, conclut-il.

Personne alors n'entrevoyait l'intérêt du phénomène.

Aujourd'hui il n'en est plus de même ; loin d'apparaître comme une simple curiosité, le phénomène de Koch a pris à la lumière des recherches contemporaines une importance doctrinale et pratique considérable ; il semble maintenant à beaucoup de médecins la clé d'un grand nombre de questions que soulève la tuberculose : il est une manifestation évidente de l'allergie et touche de près à la question capitale de l'immunité tuberculeuse. C'est lui que nous étudierons surtout dans ce travail.

D'ailleurs, le phénomène de Koch typique, n'est point tout dans l'étude des réinoculations sous-cutanées de bacilles tuberculeux. Il y a place à côté de lui pour d'autres faits d'un intérêt singulier : nous voulons parler de ce qui se passe quand on essaie de réinfecter un cobaye

(1) Voir aussi le travail de Detre Deutsch (31) : cet auteur reproduisit le phénomène de Koch ; il en donne d'ailleurs une explication tout à fait déconcertante.

déjà tuberculeux avec de très petites doses de bacilles. Dans ce cas, on assiste en général à l'édification rapide, écourtée d'une lésion d'ordinaire discrète et qui regresse dans la suite souvent d'une manière complète.

Cette immunité de l'animal tuberculeux pour de petites quantités de germes offre, elle aussi, un intérêt réel :

D'une part, elle nous rapproche de la pathologie humaine : en effet, les doses de 1/2 milligramme, 1 milligramme et plus, nécessaires pour obtenir le phénomène de Koch sont pour des animaux aussi petits que les cobayes des doses réellement colossales. Jamais un sujet tuberculeux ne se trouve exposé à des réinfections exogènes d'une telle importance, et il y a grand avantage à ne point s'écarter par trop de la réalité dans l'expérimentation.

D'autre part, cette réaction si spéciale de l'organisme tuberculeux à de petites quantités de germes a certainement une grande importance dans l'histoire encore si controversée des tuberculides cutanées.

Il y a donc là, à côté du phénomène de Koch-escarre, — un autre phénomène de Koch bien distinct au point de vue purement descriptif, mais identique en fait, puisqu'il aboutit en dernière analyse à l'intégrité du territoire de la réinoculation.

Dans ce travail nous aurons en vue les réactions de la peau des cobayes tuberculeux à la réinoculation de fortes doses de bacilles.

Ces réactions ont déjà, à vrai dire, été bien étudiées : et dans un travail récent, MM. Bezançon et H. de Serbonnes (16, 18), en ont bien précisé les caractères cliniques en même temps qu'ils cherchaient à déterminer dans quelles conditions elles se produisaient.

Aussi bien n'est-ce pas ce côté purement descriptif de la question que nous envisagerons le plus : encore était-il intéressant de suivre pour ainsi dire au jour le jour la lésion de réinoculation en l'opposant ainsi d'une manière frappante à la lésion initiale de la tuberculose expérimentale.

Mais, dans ce travail, deux questions nous préoccupaient surtout.

D'abord quel était l'aspect histo-pathologique des lésions de réinoculation ?

Les lésions de première et de seconde inoculation étant radicalement dissemblables, elles devaient histologiquement présenter des différences appréciables. La peau des cobayes réinoculés allait-elle nous montrer des lésions de nécrose suraiguë analogues à celles qu'ont provoquées Rist et Kindberg (78) dans le parenchyme rénal des chiens tuberculeux à la suite des réinoculations de bacilles par voie sanguine?

Cette étude était d'autant plus intéressante que, d'une manière générale, l'histoire des réactions allergiques à moins tenté les anatomo-pathologistes.

A ce point de vue, l'allergie tuberculeuse est encore presque tout entière à étudier.

Dans son mémoire fondamental sur la réinfection tuberculeuse, Römer (80) n'envisage nullement le côté anatomique de la question et chez nous, les travaux déjà cités de Rist et Kindberg, sont, avec ceux de Bezançon et de de Serbonnes sur les réinfections pulmonaires expérimentales, les seuls qui aient été jusqu'à présent consacrés à l'étude histologique des lésions de réinoculation.

La deuxième question que nous nous posions était la suivante :

Que devenaient les bacilles de Koch dans les lésions cutanées de réinoculation ?

D'après la description de R. Koch, d'après celle des auteurs qui avaient reproduit le phénomène qu'il avait découvert le premier, un fait était certain : des bacilles tuberculeux virulents, n'amenaient chez des cobayes déjà infectés que des lésions locales intenses, sans doute, mais passagères *et guérissant définitivement ;* en d'autres termes : un animal aussi sensible que le cobaye à l'infection tuberculeuse, étant une première fois tuberculisé, pouvait être réinoculé avec des bacilles vivants sans garder, au point de cette seconde inoculation, le chancre incurable que nous considérons à juste titre comme la lésion absolument spécifique de l'infection tuberculeuse.

Comment cela pouvait-il s'expliquer, comment se traduisait, au point de vue bactériologique, cette immunité acquise du cobaye contre de nouvelles agressions bacillaires venues du dehors ?

Fallait-il admettre que les germes ne pouvaient se « greffer » sur l'organisme primitivement infecté et qu'ils étaient éliminés en masse, dans l'escarre et avec elle ?

Fallait-il admettre, au contraire, que ces bacilles étaient détruits sur place ; n'était-ce pas au prix de cette destruction, faite à grands frais et bruyamment, que la lésion guérissait en définitive, malgré sa violence initiale ?

Autant de questions qu'il était intéressant de nous poser ; autant de problèmes à résoudre.

*
* *

C'est de ce côté surtout que nous avons dirigé nos recherches sans nous occuper d'étudier spécialement les conditions favorables à l'apparition du phénomène de Koch. Cette dernière étude est d'ailleurs extrêmement complexe ; en effet, une foule de facteurs entrent en jeu, facteurs simples à la vérité et dont on est maître, mais qui nécessiteraient un matériel considérable et des expériences tellement multipliées que leur nombre serait, pour ainsi dire infini.

Comme nous le faisions déjà observer dans un précédent mémoire, le résultat d'une réinoculation peut dépendre d'une foule de conditions diverses : la tuberculose de l'animal réinoculé peut être plus ou moins vieille : elle a pu être causée par des inoculations de nature différente, crachats bacillifères, liquides et sérosités pathologiques, pièce d'autopsie, biopsie, — ou par des inoculations de culture microbienne et dans ce dernier cas trois facteurs principaux peuvent varier : la race, la virulence, et surtout le nombre des bacilles.

La réinoculation peut être faite elle aussi selon autant de modes et l'on voit que l'on peut obtenir, en variant tous ces termes, un nombre de combinaisons véritablement infinies.

Ces combinaisons, nous ne les avons pas toutes faites à beaucoup près, aussi nos expériences ne nous ont-elles pas apporté des lumières bien vives sur les conditions favorables à l'apparition du phénomène de Koch ; elles nous ont cependant permis de tirer quelques conclusions intéressantes.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Réinoculations cutanées de doses massives de bacilles de Koch.

A. — Technique employée.

Nous avions besoin d'avoir des lésions cutanées de première et de seconde inoculation, nous avons donc travaillé sur deux lots de cobayes, un lot de cobayes tuberculeux et un lot de cobayes sains.

Ces derniers étaient indispensables, ils nous permettaient, par comparaison, de rendre plus frappants les caractères particuliers de la lésion de réinoculation.

Nos animaux tuberculeux avaient été infectés à des époques variables et de manières différentes : avec des produits pathologiques, des pièces d'autopsies, des cultures microbiennes ; toutes les fois que la chose était possible, nous employions dans chaque expérience, des animaux tuberculisés à la même date et dans les mêmes conditions, et nous les réinoculions également dans les mêmes conditions, avec les mêmes quantités de bacilles.

Voici d'ailleurs comment nous pratiquions ces inoculations faites aussi identiquement et simultanément aux cobayes sains et aux cobayes tuberculeux.

Nos inoculations étaient faites dans le derme, dans la peau de la cuisse ou de l'abdomen, selon la technique recommandée par Burnet et Mantoux (21). Cette inoculation est d'ailleurs fort simple ; elle nous a paru singulièrement facilitée par l'emploi d'une seringue semblable à celles dont on se sert pour l'anesthésie en chirurgie dentaire. Ces seringues ont une aiguille très fine, tenant à un embout coudé qui se visse sur le corps de la seringue. Cette dernière est bien étanche. Le piston n'est point trop mobile, on peut facilement en régler la course et inoculer avec précision une petite fraction de centimètre cube.

La peau épilée est fortement tendue sur le plan ostéo-musculaire sous-jacent. L'aiguille est enfoncée parallèlement aux téguments, et le liquide est poussé avec prudence. Quand l'inoculation est bien faite, on voit se produire au point de la piqûre une petite boule d'œdème dermique d'autant plus nette que l'inoculation a été mieux réussie. En fait, il arrive souvent que le liquide soit poussé dans les couches les plus superficielles de l'hypoderme, immédiatement en contact avec la face profonde du derme.

Les réactions sont d'ailleurs pratiquement les mêmes et nos recherches n'en étaient nullement gênées.

Nous nous sommes toujours servis, pour nos réinoculations, de culture de bacilles tuberculeux sur pomme de terre glycérinée. Il s'agissait de bacille de race humaine ou bovine, venant de l'Institut Pasteur et que nous devions à l'obligeance de M. Armand Delille. Nous entretenions ces cultures au laboratoire, par des repiquages fréquents sur pomme de terre glycérinée. Nous

nous sommes toujours servis de *cultures vivantes*. Cela était nécessaire, étant donné le genre de recherches que nous faisions. Mais l'on sait que divers expérimentateurs ont pu obtenir un phénomène de Koch typique en s'adressant à des cultures de bacilles stérilisées (1).

Nous avons employé tantôt des bacilles humains, tantôt des bacilles bovins ; toujours inoculation et réinoculation ont été faites avec des bacilles de même race ; ce que nous savons pourtant de la parenté étroite de ces deux races microbiennes, et ce que nous ont appris les réinoculations intra-péritonéales, nous permettent de penser que l'on pourrait aisément obtenir un phénomène de Koch par réinoculation de bacilles bovins à des cobayes tuberculisés avec des bacilles humains et réciproquement.

Quelle qu'ait été d'ailleurs la race de bacilles employée, nous nous sommes toujours servis de grosses doses pour ces réinoculations cutanées.

L'expérience nous avait appris en effet que seules, les doses considérables étaient capables de provoquer le phénomène de Koch avec nécrose et escharification.

Les doses de réinoculation dont nous avons usé, varient entre 1/2 milligramme et 2 centigrammes 1/2.

Dans la majorité des cas, nous nous sommes contentés de réinoculer nos animaux avec la dose déjà colossale de 1 milligramme de bacilles ; cette dose nous a permis d'obtenir souvent des phénomènes de Koch très nets.

(1) On se rappelle ce que disait à cet égard R. Koch lui-même. — Fait particulier, les poisons à action locale du bacille tuberculeux (substances grasses et solubles dans l'éther, le chloroforme ou le xylol), ne provoquent chez l'animal tuberculeux aucune réaction locale anormale : il est impossible de reproduire avec eux le phénomène de Koch (Armand Delille et Huet) (7).

La masse de bacilles que nous voulions inoculer, était soigneusement pesée, et broyée à sec dans un verre à expérience avec un agitateur ; quand le broyage était jugé suffisant, nous ajoutions de l'eau physiologique en quantité convenable, calculée d'après le poids de bacilles employé, de façon à ce que un quart de centimètre cube ou un cinquième de centimètre cube, rarement plus, contint la quantité de bacilles que nous voulions inoculer.

Cette méthode de pesée et de dilution comporte de multiples causes d'erreurs, qui ont une gravité singulière quand on opère sur de petites ou de très petites quantités de bacilles, mais qui sont pratiquement négligeables quand on opère sur des quantités de germes aussi considérables que les nôtres. Nous prenions néanmoins soin d'agiter fréquemment l'émulsion très trouble, mais homogène, dont nous nous servions pour inoculer nos animaux.

Il nous a paru particulièrement important de diluer les bacilles dans une quantité de liquide aussi petite que possible, de façon à diminuer l'irritation mécanique du derme distendu par le liquide.

Nous avons, dans la même intention, dilué nos bacilles dans de l'eau physiologique pure. Au début, nous versions dans le verre où nous faisions le broyage, quelques gouttes de bile de bœuf, pour faciliter l'émulsion de nos germes. Mais nous avons bientôt abandonné la bile de bœuf, très irritante et susceptible de modifier par sa présence les réactions cutanées dues à l'inoculation ou à la réinoculation de bacilles de Koch.

Il est un autre corps dont il faut savoir se méfier, toutes les fois que l'on inocule par voie cutanée ou sous-

cutanée de cultures de bacilles de Koch : c'est la glycérine. Dans un cas seulement, nous nous sommes servis de culture sur bouillon glycériné, culture déjà assez âgée et nous avions inoculé à nos animaux un fragment de voile tombé au fond du ballon et imbibé de liquide glycériné ; sans doute, par le lavage, ce voile avait été imparfaitement débarrassé de la glycérine qu'il contenait, car, inoculé après broyage et dilution dans le sérum physiologique, il détermina chez l'animal témoin et les animaux tuberculeux une réaction locale immédiate et extrêmement étendue, véritable abcès chaud qui évolua en quelques jours vers la fistulisation.

Cobaye 143. — Tuberculisé le 8 juillet par inoculation sous-cutanée d'un épanchement pleural.

Le 8 *septembre*, l'animal qui pèse 380 gr., présente un chancre à la cuisse droite avec adénopathie correspondante.

Il est réinoculé le 8 septembre avec 2 centigr. 1/2 de bacilles bovins (culture sur bouillon glycériné, vieille de 1 mois).

Le lendemain 9 *septembre*, la peau de la cuisse gauche est très œdématiée, sans ecchymose. Il s'agit d'un œdème diffus tenant toute la racine de la cuisse : la lésion évolue en un volumineux abcès fistulé au bout de quelques jours.

L'animal meurt le 9 octobre avec un chancre phagédénique sur la cuisse gauche.

Cobaye 157. — Tuberculisé le 5 juillet 1913 avec une biopsie de tuberculose conjonctivale. La tuberculose a eu dans ce cas une circulation particulièrement lente. Les premiers symptômes (nodule sous-cutané) n'ont été notés que le 8 août 1913.

Le 8 *septembre*, l'animal, floride, pesant 520 gr., présente un chancre inguinal droit et une volumineuse adénopathie correspondante.

Il est réinoculé dans le derme de la cuisse gauche avec 1 centigr. de bacilles tuberculeux bovins (culture sur bouillon glycériné, vieille de 1 mois).

Le lendemain, énorme œdème de la cuisse gauche qui évolue en abcès caséeux et en chancre phagédénique. — Meurt le 27 septembre de réinoculation intrapéritonéale.

Cobaye 142 (*Poids :* 490 gr.). — Reçoit le 8 septembre dans le derme de la cuisse gauche 2 centigr. 1/2 de bacilles bovins.

Le 9 septembre, œdème de la peau de la racine de la cuisse : il se développe immédiatement un énorme abcès vite fistulisé en chancre phagédénique et l'animal meurt le 8 octobre de tuberculose généralisée.

*
* *

Nous n'avons laissé que peu de phénomènes de Koch évoluer depuis la réinoculation jusqu'à la chute de l'escarre et la cicatrisation inclusivement ; en effet, comme nous l'avons dit, la description clinique de ce phénomène était faite avant nous, et nos observations n'ont pu que confirmer celles de MM. Bezançon et H. de Serbonnes ; mais, si elles ne nous ont rien appris de bien nouveau, elles nous ont permis de saisir d'une manière fort nette les différences qui existent entre les lésions de première et de seconde inoculation, différences que nous mettrons en lumière avec d'autant plus d'intérêt qu'elles sont en somme moins connues.

Ce n'est pas à ce point de vue que nous voulions nous placer, nous le répétons : nous voulions, par des biopsies successives, voir comment se constituaient histologiquement les lésions de réinoculation et ce que devenaient les bacilles qui les avaient provoquées.

Voici dès lors comment nous procédions : nous prenions un lot de cobayes tuberculeux et un lot de cobayes sains ; nous inoculions tous ces animaux de préférence à la même place et toujours avec la même quantité de

bacilles. Puis chacun des jours suivants, notant exactement l'état des réinoculations cutanées, nous prélevions par biopsie la lésion d'un cobaye sain et celle d'un cobaye tuberculeux. Nous avions donc pour chaque expérience, une série de biopsies, représentant les lésions de première et de seconde inoculation à des stades différents de leur évolution.

L'excision de fragments cutanés se faisait toujours très simplement avec une paire de ciseaux ; généralement nous fermions la plaie, parfois assez étendue, avec des aiguilles fines et du fil de lin stérilisés. Cette précaution était d'ailleurs inutile, car, dans presque tous les cas, les jours suivants, les fils coupaient et la plaie se désunissait ; l'évolution de cette plaie de biopsie était d'ailleurs soigneusement suivie, grâce à des examens répétés, et nous verrons que précisément elle nous a permis de faire des constatations intéressantes.

Mais, comme nous le verrons tout à l'heure, il n'était pas fréquent que tous les cobayes tuberculeux d'une expérience fissent après la réinoculation des phénomènes de Koch ; nous étions donc obligés de réunir les biopsies de plusieurs séries d'expériences pour pouvoir étudier les différents stades anatomo-pathologiques de la lésion de réinoculation.

Une autre difficulté était la suivante : le phénomène de Koch le plus typique n'a un aspect vraiment caractérisé que du 3e au 4e jour. Dès lors, quand on fait une biopsie avant cette époque, l'aspect de la lésion étant encore assez banal, on ne peut pas savoir comment les choses auraient tourné, si on avait laissé la réaction évoluer spontanément. On ne sait point si la lésion se serait transformée en une escarre typique.

Il y a là une difficulté singulière que nous ne rencontrions point dans l'étude de la péritonite de réinoculation : dans ce dernier cas, des prélèvements successifs de liquide nous permettaient de suivre pas à pas les progrès de la réaction péritonéale. Ici, les choses sont toutes différentes : en prélevant la lésion, nous la supprimons du même coup ; il nous est dès lors impossible de l'étudier au jour le jour.

Cependant, dans les cas douteux, l'évolution de la cicatrice de biopsie est, comme nous le verrons, très intéressante ; elle nous fixera souvent sur le caractère véritable de la réaction cutanée.

Quand la lésion de réinoculation est assez étendue, on peut ne la prélever que partiellement en abandonnant une partie plus ou moins importante à son évolution spontanée.

On peut encore, et nous l'avons fait dans une série d'expériences, inoculer ou réinoculer un animal en plusieurs points de son revêtement cutané. Nos cobayes étaient épilés sur toute une partie du corps et inoculés en 3 points, dans la peau de l'abdomen, dans celle du thorax et enfin dans la peau de la cuisse. Cette méthode est avantageuse, car elle permet avec peu d'animaux de faire de nombreuses biopsies ; on peut avec 4 cobayes faire 12 biopsies, et à supposer que tous réagissent à la réinoculation en donnant un phénomène de Koch, cela est plus que suffisant pour suivre la lésion dans tous ses stades jusques et y compris la chute de l'escarre.

Mais il nous a semblé que les animaux réinoculés en plusieurs points avec de grosses doses de bacilles étaient plus sensibles à la réinoculation : nous en avons perdu

plusieurs dans des délais rapides. Encore ne faut-il pas se hâter d'attribuer ces décès à la réinoculation cutanée. Nous reviendrons d'ailleurs plus bas sur ce point particulier.

B. — **Résultats des réinoculations cutanées de grosses doses de bacilles de Koch.**

Les cobayes tuberculeux que nous avons réinoculés dans la peau peuvent être groupés en 3 catégories différentes.

I. *Les uns ont réagi à la réinoculation en nous donnant un phénomène de Koch typique.*

II. *Les autres ont présenté une lésion très différente sans doute de la lésion de première inoculation, mais aboutissant, en définitive, à un chancre caséeux.*

III. *Chez les derniers enfin est apparue une lésion qui ne différait de la lésion de première inoculation que par son évolution écourtée, mais laissait elle aussi un chancre caséeux.*

Ce sont ces 3 catégories de cobayes que nous allons successivement étudier.

*
* *

I. — **Cobayes ayant réagi à la réinoculation par un phénomène de Koch typique.**

Ces cobayes, nous les répartirons en deux groupes : dans le premier, nous classerons les animaux *chez lesquels nous avons laissé évoluer spontanément le phénomène de Koch jusqu'à la cicatrisation complète de la lésion.*

Dans le second, les animaux auxquels nous avons fait des biopsies pour étudier histologiquement les stades successifs de la réaction de réinoculation.

1° Phénomènes de Koch ayant évolué spontanément.

Voici les observations de 5 animaux dont les phénomènes de Koch typiques ont évolué sans excision des lésions cutanées.

Ces observations sont suivies de l'histoire de 5 cobayes inoculés dans les mêmes conditions, *mais pour la première fois :* Ces faits rassemblés nous montreront clairement les caractères distinctifs des lésions de première et de seconde inoculations.

COBAYES RÉINOCULÉS

Cobaye 68 (*Poids* : 365 gr.). — Inoculé *le* 15 *février* 1913 avec un liquide pleural. Chancre abdominal, gros ganglion inguinal droit.

Réinoculé *le* 26 *mai* avec 1 *milligramme* de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois). L'inoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 27 *mai.* — On note un œdème diffus au niveau de la réinoculation : la peau est très épaissie sur une étendue égale à une pièce de 1 franc. L'épiderme est légèrement excorié.

Le 28 *mai.* — Même aspect ; l'épaississement cutané ne s'est pas sensiblement étendu.

Le 29 *mai.* — L'épaississement cutané, qui a toujours conservé les mêmes dimensions, a pris une consistance beaucoup plus ferme, d'une dureté cartilagineuse. Cette induration a pris une couleur brune sur presque toute son étendue. Le pourtour est légèrement ecchymotique.

Le 31 *mai.* — La partie brune de l'induration commence à se détacher des plans sous-jacents. Elle est circonscrite en un point de son contour par un véritable sillon d'élimination.

Le 2 juin. — Enorme ulcération ; toute la partie brune s'est détachée, laissant une perte de substance ovalaire de 1 cent.1/2 sur 1 centimètre, à bords taillés à pic, à fond formé par la paroi musculaire, recouvert d'un enduit brunâtre, sphacélique. Pas de ganglion inguinal correspondant.

Le 4 juin. — L'ulcération a sensiblement diminué ses dimensions ; elle est recouverte par une croûte brune, très épaisse, qui commence à se détacher en un point.

Le 6 juin. — Ulcération de 15 millimètres sur 12, à fond rouge bourgeonnant, à bords remarquablement souples : pas d'adénopathie.

Le 7 juin. — La cicatrisation progresse de manière très nette.

Le 11 juin. — Le fond de l'ulcération abdominale est au même niveau que le revêtement cutané qui l'entoure.

A partir de cette date, la cicatrisation se complète de jour en jour. La plaie s'épidermise, et quand le cobaye meurt, le 21 juillet, il ne persiste comme trace de la réinoculation cutanée qu'une cicatrice étoilée d'une remarquable souplesse.

Cobaye 137. — Inoculé *le 24 juillet* avec la biopsie d'un nodule bacillifère du cobaye 75. Poids à cette époque 515 gr.

Réinoculé *le 15 septembre.* — L'animal présente à cette date un chancre abdominal et des adénopathies volumineuses des deux aines. La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 16 septembre. — Epaississement cutané manifeste. Cet épaississement s'étend sur une surface égale aux dimensions d'une pièce de 2 francs. Au point exact de la piqûre, on note une petite croûtelle noirâtre.

Le 17 septembre. — L'épaississement cutané, dont les dimensions ne sont pas notablement modifiées, est de consistance plus dure ; il paraît plus nettement limité. Apparition d'un territoire de teinte brunâtre de dimension d'une pièce de 50 centimes en dehors de la piqûre.

Le 18 septembre. — Le territoire brunâtre a légèrement accru ses dimensions transversales ; les téguments qui l'environnent

(pièce de 5 francs) sont d'une consistance parcheminée très spéciale. Pas de modification appréciable du chancre ou des ganglions.

Le 19 septembre. — La petite surface noirâtre, sèche et croûteuse qui existait au point exact de la piqûre, s'est fusionnée avec le territoire brun plus élevé.

Le 20 septembre. — Enorme escarre transversalement allongée de 4 cent. 1 2 sur 1 centimètre, commençant à se détacher.

Le 21 septembre. — Toute la partie interne de l'escarre s'est détachée, laissant une surface ulcérée à fond rouge.

Le 22 septembre. — La partie ulcérée s'est recouverte d'une croûte qui se confond en dehors avec ce qui reste de l'escarre primitive.

Le 23 septembre. — Cette croûte commence à se détacher en dedans.

Le 24 septembre. — Elle est tombée ; large ulcération saignante dont le fond est formé par la paroi musculaire. Cette ulcération mesure 4 centimètres sur 1 cent. 1/2.

Le 25 septembre. — L'ulcération s'est asséchée. Les bords sont moyennement infiltrés.

Le 28 septembre. — Le diamètre de l'ulcération se reduit considérablement ; son fond se comble, ses bords reprennent de la souplesse.

Le 1er octobre. — La cicatrisation se poursuit toujours activement. L'ulcération s'épidermise de plus en plus sur ses bords.

Quand l'animal meurt, le 7 octobre, il existe, là où l'on a fait la réinoculation, une cicatrice étoilée dont la partie toute centrale seule n'est point épidermisée.

Cobaye 163 (*Poids* : 320 gr.). — Inoculé *le 11 septembre* avec le liquide abdominal du cobaye 104 ayant présenté le phénomène de Bail.

Réinoculé *le 28 octobre* 1913. — Présentait à cette date un gros chancre abdominal et des ganglions aux deux aines et aux deux aisselles.

La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdo-

men avec 5 milligrammes de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 29 octobre. — Œdème manifeste de la peau autour du point de l'inoculation. Début de teinte brune ; pas de modification du chancre ou des ganglions.

Le 30 octobre. — L'œdème de la peau est plus marqué encore : grosse ecchymose de l'étendue d'une pièce de 2 francs.

Le 31 octobre. — Induration cutanée cartilagineuse à limites plus précises.

Le 3 novembre. — Escarre brune de l'étendue d'une pièce de 2 francs commençant à se détacher.

Le 4 novembre. — L'escarre est tombée ; large ulcération à fond rouge, humide.

Les jours suivants, le fond de l'ulcération se comble peu à peu ; l'infiltration de ses bords rétrocède, la plaie s'épidermise, et quand l'animal meurt, le 16 novembre, la cicatrisation est absolument achevée.

Cobaye 129 (*Poids :* 520 gr.). — Inoculé *le 13 juillet* avec un nodule cutané de réinoculation du cobaye 69.

Réinoculé *le 26 septembre* avec un milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 3 semaines) La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 27 septembre. — Légère plaie au niveau de la piqûre (morsure probable de l'animal).

Le 28 septembre. — Le pourtour de la plaie est très infiltré (dimension d'une pièce de 2 fr.).

Le 29 septembre. — Apparition de la teinte brune sur la plus grande partie de l'induration.

Le 30 septembre. — Même état : aspect nécrotique des plus nets.

Le 2 octobre. — L'escarre commence à tomber.

Le 4. — L'escarre est complètement tombée, laissant après elle une ulcération à fond rouge, bourgeonnant.

Le 8 octobre. — Les dimensions de la plaie sont très réduites

(pièce de 50 centimes). Sa surface est maintenant de niveau avec les téguments environnants : elle est lisse, sèche.

L'animal meurt le 11 *octobre.* L'épidermisation de la plaie a encore fait de notables progrès.

Cobaye 207. — Tuberculisé *le* 15 *octobre* avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux bovins.

Réinoculé *le* 15 *novembre* : à cette époque l'animal, qui pèse 740 gr., présente un chancre abdominal et de gros ganglions inguinaux et axillaires.

La réinoculation cutanée est faite en trois points différents, à l'abdomen, à la cuisse et au thorax : en chacun de ces points, on injecte 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre vieille de 1 mois).

Evolution de l'induration cutanée abdominale.

Le 15 *novembre* : léger épaississement cutané ; petites ecchymoses.

Le 17 *novembre.* — Gros épaississement cutané à limites diffuses : peau blafarde par endroits, principalement au centre de la plage indurée, brunâtre à la périphérie, légèrement écailleuse.

Le 18 *novembre.* — Même état : induration de plus en plus brune escarifiée, commençant à se détacher.

Le 19 *novembre.* — Mort de l'animal.

Evolution de la réinoculation cutanée thoracique.

Le 15 *novembre.* — Peu de chose.

Le 17 *novembre.* — Induration diffuse.

Le 18 *novembre.* — Induration plus marquée encore.

Le 19 *novembre.* — Mort de l'animal.

Evolution de la réinoculation cutanée inguinale.

Le 15 *novembre.* — Gros épaississement cutané.

Le 17 *novembre.* — Epaississement mieux limité, d'une dureté sèche, cartilagineuse.

Le 18 *novembre.* — Même état.

Le 19 *novembre.* — Mort de l'animal.

COBAYES NEUFS

Cobaye 170 (*Poids* : 260 gr.). — Inoculé *le* 15 *septembre* (témoin du cobaye 137), dans le derme des 2 cuisses avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 16 *septembre.* — Rien de net.

Le 17. — A peine un peu d'épaississement du derme au point de l'injection.

Le 18 *septembre.* — Même état, peau un peu plus souple.

Le 19. — L'œdème a disparu, mais on sent dans le derme un tout petit nodule (gros comme une tête d'épingle, à peine perceptible.

Le 24 *septembre.* — Le cobaye 137 présente à ce moment une lésion escharotique grossière. Le cobaye témoin 170, ne présente encore aux 2 cuisses qu'un tout petit nodule dermique, gros comme une petite lentille, qu'on sent, mais qu'on voit à peine.

Le 1er *octobre.* — Les 2 petits nodules sont ulcérés, on sent dans les 2 aines un petit ganglion.

Le 8 *octobre.* — Les ulcérations sont plus grandes, les nodules ont la dimension d'un pois, et laissent sortir à la pression du pus caséeux. Adénopathies inguinales.

Le 28 *octobre.* — 2 chancres typiques, secrétant du pus caséeux. 2 grosses adénopathies inguinales.

Cobaye 178 (*Poids* : 290 gr.). — Inoculé le 26 *septembre*, avec 1 milligramme de bacilles de Koch humains (culture sur milieu solide vieille de 1 mois). L'inoculation est faite dans la peau de l'abdomen.

Le 27 *septembre.* — A peu près rien.

Le 28. — Très léger œdème dermique.

Le 29 — L'œdème a diminué : petit nodule dermique (tête d'épingle).

Le 30 *septembre.* — Le petit nodule est plus net.

Le 1er *octobre.* — Le nodule a le volume d'une petite lentille.

Le 4 *octobre.* — Gros nodule : petit ganglion inguinal.

L'animal n'est pas revu jusqu'à l'époque de sa mort.

Le 21 *octobre*. — Il présente un chancre abdominal typique, une adénopathie caséeuse inguinale et lombaire, et un semis de granulations miliaires sur les principaux viscères.

Cobaye 197 (*Poids* : 320 gr.). — Inoculation *le* 28 *octobre*, dans la peau de l'abdomen, avec 5 milligrammes de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 29 *octobre*. — La peau a conservé toute sa souplesse : au niveau de la piqûre, un petit nodule allongé (grain de mil).

Le 30 *octobre*. — Même état.

Le 31 *octobre*. — Nodule plus gros.

Le 3 *novembre*. — Petit nodule (petit pois, ulcéré), tout petit ganglion.

Mort *le* 25 *novembre* : chancre abdominal typique, adénopathie.

Cobaye 75 (*Poids* : 600 gr.). — Inoculation *le* 6 *juin*, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains dans le derme de la cuisse gauche (culture sur milieu solide, vieille de 1 mois).

Le 9 *juin*. — Très léger épaississement dermique, recouvert d'une petite croûtelle au point de la piqûre.

Le 20 *juin*. — Abcès sous-cutané ramolli (volume d'un pois), petit ganglion inguinal.

Le 24 *juin*. — Abcès non encore fistulisé, ganglion du volume d'un pois.

Le 4 *juillet*. — Abcès fistulisé.

Le 8 *juillet*. — Chancre typique avec adénopathie similaire du volume d'une cerise.

Mort *le* 13 *août*. — Chancre, ganglions caséeux inguinaux et lombaires, lésion de tuberculose viscérale généralisée.

Cobaye 81 (*Poids* : 600 gr.). — Inoculé *le* 21 *juin* avec un milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois), dans le derme de la cuisse gauche.

Le 24 *juin*. — Rien.

Le 26. — Tout petit épaississement dermique au point de la piqûre.

Le 4 juillet. — Abcès caséeux du volume d'une cerise, adénopathie correspondante.

Mort le 25 juillet. — Chancre inguinal gauche : adénopathie caséeuse, tuberculose généralisée.

La comparaison de ces observations nous paraît très instructive ; elle nous montre nettement, en effet, les différences qui séparent les réactions à une première et à une seconde inoculation, quand cette dernière donne lieu à un phénomène de Koch.

Ce qu'il y a de capital, dans l'évolution de la lésion tuberculeuse de première inoculation, c'est l'édification lente de la lésion ; c'est surtout la période latente, véritable période d'incubation qui précède la première manifestation locale de l'infection.

Cette période d'incubation est, à la vérité, d'une longueur variable ; sa durée dépend, avant tout, de deux facteurs principaux : la virulence, mais bien plus encore le nombre des bacilles injectés.

Dans les conditions ordinaires, quand on inocule à un cobaye aux fins d'un diagnostic, un produit pathologique quelconque contenant des bacilles de Koch, sédiment de liquide pleural, de liquide céphalo-rachidien, d'urine, etc., on sait qu'on attend au minimum 9 à 12 jours avant de percevoir quoi que ce soit au point de l'inoculation.

Quelquefois on attend beaucoup plus encore : c'est ainsi qu'un de nos animaux (157), cité incidemment plus haut, pour une autre raison, resta plus d'un mois sans présenter la moindre lésion locale. Il avait été inoculé, il est vrai, avec un petit fragment d'une conjonctive qui présentait à l'examen

histologique une lésion tuberculeuse ; celle-ci ne devait contenir que de très rares bacilles : la recherche au Ziehl, avait d'ailleurs été négative.

Avec la méthode des inoculations intra-dermiques massives, que nous employions dans ce travail, cette période d'inoculation est, à la vérité, sensiblement écourtée. Encore faut-il prendre garde, et songer à ce qui doit revenir dans la lésion que l'on observe, aux bacilles de Koch eux-mêmes, et à l'eau salée dans laquelle ils sont émulsionnés, voire même au traumatisme causé par la piqûre dermique.

Voici généralement comment les choses se passent.

Le lendemain ou le surlendemain de l'inoculation, on constate au niveau de la piqûre, un très léger œdème rosé des téguments ; cet œdème est d'ailleurs minime ; on l'apprécie en pinçant la peau, un peu plus épaisse que normalement. C'est ce qui est noté exactement dans l'histoire du cobaye 170.

Souvent cet œdème rosé cède au bout de 24, 48 heures, et la peau reprend sa souplesse ; on sent alors dans cette peau redevenue souple, un tout petit nodule dermique : chez le cobaye 170, ce petit nodule était net 4 jours après l'inoculation.

10 jours après, il était à peine augmenté de volume. A partir de ce moment, il se mit à grossir régulièrement, se ramollit, puis s'ulcéra, et 23 jours après l'inoculation, il s'agissait d'un véritable chancre ulcéré, avec adénopathie correspondante.

On connaît assez les caractères très nets de ces chancres de première inoculation ; ils se présentent ordinairement sous l'aspect d'une perte de substance arrondie,

ou irrégulière, avec bords infiltrés, taillés à pic. Ils reposent sur une induration profonde, et secrètent un pus caséeux.

On sait qu'ils sont toujours accompagnés de ganglions d'abord unilatéraux puis bilatéraux, *et qu'ils ne guérissent pas* ; ils se retrouvent avec leurs mêmes caractères quand l'animal meurt de sa tuberculose dans les délais normaux de 2 à 3 mois.

Tout différents sont les caractères de la réaction décrite pour la première fois par R. Koch.

Nous ne reprendrons pas en détail les observations que nous avons reproduites plus haut ; nous ne ferons qu'en retracer ici, en les schématisant, les traits principaux.

Ce qui frappe d'abord et avant tout, c'est le développement rapide de la lésion de réinoculation ; alors que les cobayes témoins, neufs, ne présentent le lendemain de l'inoculation qu'un œdème dermique très discret, à peine perceptible, et qui rétrocéde ultérieurement, les cobayes tuberculeux présentent dès le premier jour, un épaississement considérable des téguments, œdème qu'on voit et qu'on sent quand on pince la peau qui forme en se soulevant un volumineux bourrelet. Cet œdème est d'ailleurs diffus, mal limité, et comme le disent Bezançon et de Serbonnes, il est difficile d'apprécier à ce moment quelle sera l'étendue du phénomène.

Les jours suivants, on note un fait nouveau ; l'apparition d'une teinte brune : celle-ci est absolument particulière ; elle se montre quelquefois d'emblée ; d'autres fois elle est précédée, comme l'ont très bien vu les auteurs que nous avons cités plus haut, d'une ecchymose

violacée, à contours déchiquetés, qui n'est certainement point traumatique et due à la piqûre, car nous ne l'avons jamais constatée sur les animaux inoculés pour la première fois : cette ecchymose est parfois circulaire, circonscrivant un îlot de téguments blafards d'un aspect très spécial. Elle est d'ailleurs transitoire.

La teinte brune apparaît souvent sur plusieurs points à la fois ; parfois elle débute (comme dans le cas 137), au niveau même de la piqûre ; il y a, dans ces cas, une véritable « stich-réaction » assez particulière. La peau, au niveau des plages brunies, prend un aspect spécial : elle est comme tannée, ridée, d'une coloration plus ou moins foncée, parfois presque noire ; toutes les plages brunes se réunissent ordinairement en une seule.

En même temps, l'œdème diminue et l'induration se limite au pourtour de la surface brune ; celle-ci a dès lors l'apparence d'une véritable escarre qui commence à se détacher au bout de 5 à 6 jours.

La chute de l'escarre détermine une plaie plus ou moins étendue (celle du cobaye 137), mesurait 4 cent. 1/2 sur 1 cent. 1/2, et dont le fond est formé par la paroi musculaire.

Dans les jours qui suivent, cette plaie se couvre fréquemment d'une croûte épaisse, au-dessous de laquelle la cicatrisation se poursuit activement ; les bords de l'ulcération, épaissis et infiltrés, reprennent de la souplesse.

Quelques jours encore et la croûte tombe elle-même, comme antérieurement l'escarre primitive. La plaie apparaît à nouveau (8 à 10 jours après la date de la réinoculation). Ses dimensions sont beaucoup moin-

dres ; son fond est rouge, bourgeonnant ; ses bords remarquablement souples ; sa surface s'assèche rapidement, se nivelle ; peu à peu elle s'épidermise de la périphérie vers le centre ; au bout d'un mois environ après la réinoculation, il ne persiste comme témoin de cette dernière qu'une cicatrice absolument souple.

Il y a là des caractères particuliers qui nous montrent bien que l'infection tuberculeuse a profondément modifié l'organisme du cobaye ; a une réinoculation, l'animal réagit « autrement ».

Cette réaction différente, cet état d' « allergie » se traduit, nous l'avons vu, par les éléments suivants : l'évolution soudaine des accidents — leur caractère spécial (infiltration étendue, ecchymose, escarification), — enfin leur curabilité.

N'y a-t-il pas là une analogie frappante avec les faits dont nous avons récemment repris l'étude à propos des réinoculations de bacilles de Koch par voie péritonéale ?

Nous retrouvons en effet, chez les animaux réinoculés par cette voie, le même caractère foudroyant des accidents débutant immédiatement, sans incubation ; leur même tendance (intoxication générale dans le cas des réinoculations péritonéales, nécrose locale dans le cas des réinoculations cutanées) — enfin leur même évolution vers la guérison.

Nous avons vu en effet que les cobayes tuberculeux qui supportaient sans mourir la réinoculation de grosses doses de bacilles dans le péritoine, sortaient vite et d'une manière définitive de l'état très grave dans lequel ils

étaient momentanément tombés *et ne présentaient jamais de tuberculose péritonéale de seconde inoculation.*

De même les cobayes tuberculeux réinoculés par voie cutanée, lorsqu'ils présentent un phénomène de Koch, cicatrisent complètement leur lésion, et ne gardent finalement aucune trace de cette agression bacillaire à laquelle ils ont d'abord si bruyamment répondu.

La réaction allergique péritonéale est donc un véritable phénomène de Koch, et nous verrons que l'analogie, si nette qu'elle présente avec la réaction allergique cutanée au point de vue clinique, est rendue plus frappante encore par l'étude cyto et bactériologique.

*
* *

Dans la description de Koch, il est question de l'intégrité des ganglions lymphatiques durant l'évolution de la lésion cutanée de réinoculation.

Or, si nous avons pu vérifier l'intégrité clinique de ganglions au cours de certaines de nos expériences, souvent les constatations à ce sujet sont rendues difficiles ou même impossibles, et cela parce qu'on s'adresse à des animaux porteurs de tuberculoses plus ou moins anciennes, présentant toujours des adénopathies dépendant de leur infection tuberculeuse primitive ; ces adénopathies peuvent être (et elles sont le plus souvent) bilatérales et généralisées.

Cela rend l'étude des réactions ganglionnaires au cours des réinoculations particulièrement difficile. Cette étude serait d'ailleurs fort intéressante, mais elle ne pourrait

être fructueuse qu'en s'aidant d'expériences de réinoculations cutanées spécialement orientées vers ce but.

*
* *

2° Lésions cutanées de réinoculation répondant au phénomène de Koch typique prélevées par biopsie à des stades différents de leur évolution.

Les cobayes rangés dans ce groupe ont réagi à la réinoculation de grosses doses de bacilles par un phénomène de Koch : mais au lieu de laisser leur lésion évoluer spontanément, nous l'avons prélevée par excision, à des époques différentes. Nous avons dit plus haut pourquoi nous agissions ainsi.

Cobaye 91. — Inoculé *le 25 juin* 1913 avec 2 centigr. de liquide péritonéal du cobaye 82. L'animal pesait à cette époque 530 gr.

Réinoculé *le* 15 *septembre*. A cette époque, le cobaye pèse 500 gr., il présente un chancre inguinal gauche et une volumineuse adénopathie bilatérale. La réinoculation est faite, dans le derme de la peau de l'abdomen avec 2 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 16 *septembre*, œdème diffus au point de la réinoculation.

Le 17 *septembre*. — L'œdème a pris une consistance plus ferme ; les téguments épaissis sur une surface grande comme une pièce de 2 fr., ont une dureté cartilagineuse. Le centre de l'induration a pris une teinte blafarde. La teinte brune caractéristique est apparue et une surface en croissant entoure en demi-cercle le point de la piqûre. Pas de changement notable dans le chancre primitif et dans les adénopathies inguinales.

Le 19 *septembre*. — La partie centrale de l'induration, d'abord pâle, a pris une teinte brune caractéristique et a rejoint le croissant de même teinte que nous avons signalé, si bien que toute l'induration a maintenant un aspect brunâtre, escharotique, de l'étendue d'une pièce de 2 fr.

Le 20 *septembre*. — Même état : la partie supérieure et interne de l'escarre commence à se détacher des plans sous-jacents (*Biopsie*).

Le 22 *septembre*. — L'escarre s'est complètement détachée ; elle a laissé une plaie circulaire, à fond rouge, qui se recouvre les jours suivants d'une croûte épaisse. Cette croûte tombe elle-même le 28 ; elle laisse une ulcération à fond rouge, bourgeonnant, de diamètre bien moindre que l'escarre primitive. Quand l'animal meurt, *le* 10 *octobre*, cette ulcération est complètement épidermisée, il ne persiste qu'une cicatrice étoilée remarquablement souple.

Cobaye 41. — Inoculé *le* 22 *février* dans le péritoine avec des bacilles humains peu virulents. Pesait 430 gr.

Réinoculé *le* 6 *juin* avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 3 semaines). Réinoculation faite dans le derme de la racine de la cuisse gauche — (A cette date, l'animal présente un chancre abdominal et 4 groupes ganglionnaires : il pèse **460** gr.)

Le 7 *juin*. — OEdème considérable à ce niveau ; plusieurs ecchymoses cutanées marbrent le territoire œdématié, d'une teinte blafarde.

Le 9 *juin*. — Croûtelle brunâtre allongée, de 1 centimètre de long environ. Cette croûtelle repose sur des téguments épaissis et blafards de la racine de la cuisse.

Le 11 *juin* — Même aspect ; la croûtelle est de forme allongée ; (15 millimètres).

Le 13 *juin*. — Biopsie de la réinoculation ; pas d'abcès caséeux ; la croûte recouvre des téguments épaissis et blanchâtres, de consistance lardacée.

Le 17 *juin*. — Les fils ont cédé, la plaie de la biopsie suppure.

Le 20 *juin*. — La plaie se réduit, ses bords ne sont pas indurés, son fond se comble.

Le 24 *juin*. — L'animal meurt, la plaie de la cuisse étant en bonne voie de cicatrisation.

Cobaye 42. — Inoculé *le* 22 *février* (430 gr.) avec une culture de bacilles tuberculeux humains peu virulents.

Réinoculé *le* 31 *mai*. — A cette époque, l'animal, d'aspect floride,

pèse 660 gr. Il présente de gros ganglions inguinaux droits et gauches.

La réinoculation est faite dans le derme de la cuisse droite avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 2 mois).

Le 2 juin. — Epaississement cutané à limites diffuses à la racine de la cuisse ; les téguments ont gardé cependant une souplesse relative.

Le 4 juin. — Induration sèche, parcheminée, du diamètre d'une pièce de 1 fr., recouverte d'une croûtelle brunâtre.

Le 6 juin. — Mêmes caractères ; la croûtelle mesure 1 centimètre sur 8 millimètres.

Biopsie, suture.

Le 11 juin, les fils ont cédé, la plaie est largement ouverte et suppure abondamment. Mais ses bords ont conservé une remarquable souplesse.

Le 13 juin. — La suppuration est à peu près tarie ; la cicatrisation se poursuit activement.

Le 20 juin. — Les dimensions de la plaie sont bien moindres, mais la pression fait sourdre de son angle supéro-interne une grande quantité de pus.

Le 24 juin. — Cicatrisation à peu près complète ; plus d'écoulement purulent.

Le 4 juillet. — Cicatrice linéaire.

A la mort de l'animal, tué par réinoculation péritonéale *le 24 juillet*, il était difficile de retrouver la trace de la réinoculation cutanée, tant la cicatrisation de la biopsie était parfaite ; il n'y avait d'ailleurs au-dessous de la peau cicatrisée aucune induration, aucun nodule d'aucune sorte.

Cobaye 38. — Inoculé *le 18 février* avec le liquide péritonéal d'un cobaye (93) tué par réinoculation parentérale.

Le 25 juin, animal floride (615 gr. au lieu de 385).

La réinoculation est faite dans le derme de la cuisse gauche avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 2 mois).

Le 26 *juin*. — Au niveau de la réinoculation, large placard d'œdème dur à la racine de la cuisse. *Biopsie*, *suture*.

Le 28 *juin*. — Les sutures ont cédé ; la plaie est largement ouverte, ses bords sont souples.

Le 8 *juillet*. — La plaie, nullement chancriforme est en voie de cicatrisation ; ses bords sont remarquablement souples.

L'animal est sacrifié *le* 9 *juillet*. La plaie en voie de cicatrisation est prélevée pour l'examen histologique.

Cobaye 62. — Inoculé *le* 23 *mai* 1913 avec 1/200 de milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois) dans le derme la peau de l'abdomen.

Le 24 *juillet*. — Chancre abdominal et adénopathies bilatérales.

Réinoculation *le* 24 *juillet* (simultanément dans le péritoine et dans le derme de la peau de l'abdomen) (1 milligramme).

Meurt le lendemain ; le territoire de la réinoculation cutanée est fortement œdématié et prélevé par biopsie.

Cobaye 128 (*Poids* : 430 gr.). — Inoculé *le* 13 *juillet* avec le liquide abdominal, d'un cobaye (69) ayant présenté le phénomène de Bail.

Le 26 *septembre*. — Chancre abdominal, adénopathies inguinales bilatérales.

Réinoculation *le* 26 *septembre* avec 1 milligramme de bacilles humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois). La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 27 *septembre*, œdème très marqué du territoire de la réinoculation (pièce de 2 francs). Les limites du territoire œdématié sont difficiles à préciser.

Le 28 *septembre*. — Induration d'une dureté plus grande, de consistance cartilagineuse ; limites de cette induration plus nettes.

Le 29 *septembre*. — Même aspect ; quelques taches ecchymotiques ; la pression de la zone indurée fait sourdre par l'orifice de la piqûre quelques gouttes de sérosité sanguinolente.

Le 30 *septembre*. — La peau commence à prendre une teinte brune caractéristique. Biopsie, suture.

Le 1er octobre. — La plaie n'est pas encore désunie.

Le 2 octobre. — Les fils ont cédé, la plaie est recouverte d'un exsudat purulent.

Le 4 octobre. — La surface de la plaie s'est recouverte d'une croûte brune, épaisse. Les jours suivants, cette croûte tombe, laissant au-dessous d'elle une surface bourgeonnante, couleur de chair musculaire. Les bords de cette ulcération s'assouplissent de plus en plus. Ses dimensions diminuent.

Elle s'épidermise peu à peu, et quand l'animal meurt *le 20 octobre*, la cicatrisation est presque complètement réalisée.

Cobaye 124 (*Poids* : 690 gr.). — Inoculé sous la peau *le 13 juillet* avec 5 cc. de liquide abdominal du cobaye 69 ayant présenté le phénomène de Bail.

Le 30 septembre. — L'animal, encore vigoureux et alerte, présente un chancre abdominal avec 3 groupes ganglionnaires (dans les 2 aines et dans l'aisselle droite).

Réinoculation à cette date, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois). La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen, à côté du chancre primitif.

Le 1er octobre, épaississement cutané très marqué au niveau de la réinoculation (pièce de 2 francs).

Le 2 octobre. — Modification très nette du chancre primitif : il devient humide et beaucoup plus rouge qu'il ne l'était antérieurement. Ses bords paraissent infiltrés. Le territoire de la réinoculation est légèrement ecchymotique ; l'épaississement cutané est considérable.

Le 3 octobre. — Teinte brune caractéristique ; l'induration cutanée a pris cette consistance de dureté parcheminée, bien circonscrite, si spéciale.

Biopsie, suture.

Le 6 octobre. — La plaie n'est pas encore désunie, mais les surfaces affrontées sont manifestement épaissies et infiltrées.

Le 8 octobre, les fils ont cédé ; la plaie désunie est recouverte d'une croûte épaisse, mais ses bords sont souples. Quand l'animal meurt *le 20 octobre*, la plaie est complètement cicatrisée.

Cobaye 158. — Inoculé *le* 10 *septembre* avec le liquide abdominal d'un cobaye (600) ayant présenté le phénomène de Bail (épanchement très riche en bacilles tuberculeux bovins.

A cette époque, l'animal pesait 350 grammes.

Le 28 *octobre*, il ne pèse plus que 290 grammes.

Il présente un chancre abdominal et deux ganglions inguinaux

La réinoculation est faite *le* 28 *octobre* 1913 avec 5 milligrammes de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 3 semaines).

L'injection est poussée dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 29 *octobre*. — Œdème considérable des téguments au centre desquels a été faite la piqûre dermique. Déjà le revêtement cutané présente la teinte brune caractéristique.

Pas de modifications appréciables du chancre primitif ou des ganglions.

Biopsie, *suture*.

Le 30 *octobre*, la plaie est désunie.

Le 1er *novembre*. — L'animal meurt ; il présente des lésions de tuberculose viscérale généralisée.

Cobaye 164 — *Le* 11 *septembre* 1913. — (Inoculation sous-cutanée). — Tuberculisé avec 1/2 cc. du liquide abdominal d'un cobaye (154) inoculé par voie péritonéale avec 10 centigrammes de bacilles bovins.

A cette époque, l'animal pesait 310 gr.

La réinoculation est faite *le* 29 *octobre* 1913. A cette époque, le cobaye 164 pèse 290 gr. et présente un chancre abdominal et 3 groupes ganglionnaires volumineux (ganglions inguinaux bilatéraux et ganglions axillaires gauches).

La réinoculation est faite dans le derme de la peau de l'abdomen avec 5 milligrammes de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 2 mois).

Le 29 *octobre*, lendemain du jour de la réinoculation, on note un épaississement notable de la peau de la région intéressée, épaississement à limites diffuses, présentant une teinte légèrement ecchymotique.

Le 30 *octobre.* — L'épaississement cutané est plus manifeste encore ; ses limites sont toujours indécises (étendue d'une pièce de 2 francs). Sa teinte brune est tout à fait nette.

Le 31 *octobre.* — L'œdème a beaucoup augmenté (étendue d'une pièce de 5 francs) En certains points, l'épiderme est tombé et laisse apercevoir le corps papillaire suintant. En d'autres points on voit des marbrures brunes ; les téguments paraissent à ce niveau racornis, ils sont en retrait sur le reste de la surface cutanée.

Biopsie, suture, la biopsie n'intéressant qu'une partie du territoire œdématié.

L'animal meurt le lendemain 1er *novembre.* Tout le reste du territoire primitivement œdématié s'était transformé en une escarre sèche, brune, sur le point de se détacher.

Cobaye 166 — Inoculé *le* 11 *septembre* 1913 sous la peau de l'abdomen avec 1 milligramme de bacilles bovins. L'animal pesait alors 310 grammes.

Réinoculé *le* 28 *octobre* 1913. – Présentait à cette date un volumineux chancre abdominal et 4 groupes ganglionnaires aux 2 aines et aux 2 aisselles. Pesait alors 330 grammes.

La réinoculation est faite avec 5 milligrammes de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 2 mois), injectés dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 29 *octobre.* — Epaississement cutané manifeste au point de la réinoculation. Cet épaississement a des limites diffuses. Ecchymose discrète.

Le 30 *octobre.* — Modifications très nettes du chancre primitif, beaucoup plus rouge, à surface humide.

L'œdème est de consistance plus dure ; ses limites sont plus précises ; la teinte brune caractéristique est apparue sur l'étendue d'une pièce de 2 francs.

Biopsie, suture.

Le 4 *novembre.* — Les fils ont cédé ; la plaie laissée par la biopsie a des bords absolument souples.

Son fond bourgeonne ; elle se comble peu à peu, et quand l'animal meurt, *le* 11 *novembre,* elle est à peu près complètement

cicatrisée. Seule une toute petite surface n'est pas encore épidermisée.

Cobaye 203. — Inoculé *le* 14 *octobre* avec un milligramme de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Réinoculé *le* 14 *novembre.* — A cette date, l'animal présente un chancre abdominal et 2 groupes ganglionnaires volumineux, axillaire et inguinal.

La réinoculation cutanée est faite en trois points différents : dans le derme de la peau thoracique, dans le derme de la peau abdominale, dans celui de la peau inguinale.

En chacun de ces 3 points on injecte 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Evolution de la réinoculation inguinale.

Le 15 *novembre.* — Ecchymose (pièce de 50 centimes), léger épaississement cutané.

Le 17 *novembre.* — Gros épaississement inguinal avec aspect ecchymotique en certains points, en d'autres, teinte blafarde des téguments.

Le 20 *novembre.* — Teinte brune caractéristique et petite croûtelle encore adhérente.

L'animal meurt le 25 novembre, l'escarre fémorale ne s'étant pas encore détachée.

Evolution de la réinoculation cutanée abdominale.

Le 15 *novembre.* — Epaississement cutané diffus légèrement ecchymotique. *Biopsie.*

Quand l'animal meurt, *le* 25 *novembre*, la plaie abdominale, non encore complètement cicatrisée, a des bords souples, un fond plat, et est en voie de réparation.

Evolution de la réinoculation cutanée thoracique.

Le 15 *novembre.* — Gros épaississement cutané.

Le 17 *novembre.* — Epaississement de consistance dure et ferme.

Le 20 *novembre.* — Induration (pièce de 1 franc), à limites diffuses ; la peau a une teinte blafarde, l'épiderme est tombé en certains points, laissant à découvert de petites surfaces suintantes. D'autres points sont ecchymotiques.

Le 22 *novembre. — Biopsie, suture.*

Mort *le* 25 *novembre.* — Plaie désunie.

Cobaye 211. — Inoculé sous la peau *le* 15 *octobre*, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux bovins.

Réinoculé *le* 15 *novembre.* — A cette époque l'animal pèse 495 gr. Il présente un chancre abdominal typique deux groupes ganglionnaires volumineux dans l'aine et dans l'aisselle droite, et moins un volumineux dans l'aisselle gauche.

La réinoculation cutanée est faite en 3 points : sur l'abdomen, sur le thorax et sur la cuisse. Chaque fois on inocule dans le derme 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Evolution de la réinoculation cutanée abdominale.

Le 15 *novembre.* — Epaississement cutané diffus très marqué, sans ecchymose.

Le 17 *novembre.* — Induration sèche, parcheminée (pièce de 2 fr.). *Biopsie, suture.*

L'animal meurt le 18 novembre.

Evolution de la réinoculation cutanée thoracique.

Le 15 *novembre.* — Epaississement cutané diffus.

Le 17 *novembre.* — L'épaississement augmente son étendue et son importance ; il rejoint presque l'induration abdominale.

L'animal meurt *le* 18.

Evolution de la réinoculation cutanée inguinale.

Le 15 *novembre.* — Epaississement cutané et ecchymose (pièce de 1 fr.).

Le 17 *novembre.* — Epaississement diffus ; plus d'aspect ecchymotique.

Mort *le* 18 *novembre.*

Parmi ces cobayes auxquels nous avons prélevé par excision la lésion cutanée de réinoculatien, les uns ne tardèrent pas à mourir, et cela trop tôt pour que l'on pût savoir ce que serait devenue la plaie de biopsie.

Disons tout de suite, pour n'y plus revenir, que nous ne saurions attribuer ces morts à la réinoculation cutanée ; souvent, en effet, nous voyions mourir dans les mêmes délais des animaux tuberculeux réinoculés et d'autres non réinoculés.

L'organisme des animaux tuberculeux est en effet très fragile ; il suffit quelquefois d'un écart brusque de température pour que se produise au chenil de véritables hécatombes d'animaux malades.

La plaie de biopsie évolua, chez les cobayes qui survécurent, comme l'eût fait l'ulcération laissée par la chute spontanée de l'escarre. — Certains de nos animaux moururent ou furent sacrifiés quand cette plaie était presque complètement cicatrisée, d'autres quand elle était absolument guérie ; cette guérison se faisait d'ailleurs dans un délai assez rapide.

Le fait est d'autant plus frappant que *les cobayes témoins, inoculés pour la première fois et opérés dans les mêmes conditions, ne se comportaient nullement de la même façon ; les excisions, quelque précoces et larges qu'elles fussent, laissaient toujours après elles des chancres qui ne guérissaient pas ; l'évolution de la tuberculose était d'ailleurs la même que si l'on n'eût pas fait d'excision cutanée.*

Cobaye 62 (*Poids* : 480 gr.). — Inoculé dans la peau de l'abdomen, *le* 23 *mai*, avec 1/200 de milligr. de bacilles de Kock humains (culture solide de 1 mois).

Rien jusqu'au 29 mai où l'on note l'apparition d'un petit nodule cutané.

Le 2 juin. — Ce nodule a les dimensions d'un grain de blé.

Le 4 juin. — Biopsie; suture.

Le 9 juin. — Les sutures ont cédé.

Plaie irrégulière, au fond atone, aux bords moyennement infiltrés.

Le 17 juin. — Large plaie aux bords infiltrés, d'aspect chancriforme.

Le 24 juin. — Même aspect, gros ganglions inguinaux droits et gauches.

Le 8 juillet. — Chancre inguinal typique, les adénopathies ont augmenté de volume. L'animal est tué par réinoculation intra-péritonéale.

Le 26 juillet. — Il présente des lésions de tuberculose viscérale généralisée.

Cobaye 79 (*Poids* : 670 gr.). — Inoculé dans le derme de la cuisse gauche, *le* 31 *mai* avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture solide, vieille de 2 mois)

Le 2 juin. — Très léger œdème dermique.

Le 4 juin. — Tout petit nodule.

Le 6 juin. — Le nodule dermique a le volume d'une lentille.

Le 8 juin. — Même état, pas d'adénopathie. On fait une biopsie. En faisant l'excision, on voit un petit abcès caséeux.

Le 9 juin. — La suture est en partie désunie, elle repose sur un plan largement infiltré ; un tout petit ganglion inguinal.

Le 17 juin. — La plaie de biopsie n'est pas cicatrisée, au contraire, ses bords sont infiltrés.

Le 20 juin. — Gros chancre caséeux gauche avec adénopathie correspondante de la grosseur d'une fève.

Tué le 21 juillet. l'animal présentait un chancre inguinal typique.

Cobaye 76 (*Poids* : 540 gr.). — Inoculé *le* 6 *juin* dans le derme de la cuisse gauche avec 1 milligr de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 9 juin. — Très léger épaississement cutané avec petite croûtelle jaunâtre (grattage).

Le 13 *juin.* — Tout petit nodule ramolli, gros comme une petite lentille. *Biopsie, suture.*

Le 17 *juin.* — Les fils ont cédé, plaie suppurante aux bords infiltrés, adénopathie inguinale correspondante du volume d'un petit pois.

Le 24 *juin.* — Chancre typique, avec adénopathie similaire.

Le 8 *juillet.* — Le chancre n'est pas cicatrisé, ses bords sont très indurés. Adénopathie du volume d'un haricot.

Le 30 *juillet.* — Le chancre a diminué ses dimensions, mais il repose sur une base largement indurée. Adénopathie inguinale bilatérale, surtout gauche.

Le 4 *octobre.* — L'animal, qui pèse 500 gr., présente dans l'aine gauche une grosse induration fistulisée, remplie de pus caséeux, surmontée d'un volumineux ganglion.

D'autres groupes ganglionnaires occupent les 2 aisselles et l'aine droite.

L'animal est tué par injection intra-péritonéale de 0 gr. 10 de tuberculine. — Il présente à l'autopsie une énorme tuberculose des viscères.

Cobaye 89 (*Poids* : 540 gr) — Inoculé *le* 25 *juin* 1913 dans le derme de la cuisse gauche, avec 1 milligr. de bacilles humains (culture sur milieu solide, vieille de 1 mois).

Le 26 *juin.* — A peine un peu de rougeur dermique. *Biopsie, suture.*

Le 4 *juillet.* — Petite plaie au pourtour très induré.

Le 8 *juillet* — Petit chancre aux bords très infiltrés, gros ganglions.

Le 18 *juillet.* — Enorme chancre reposant sur une base très indurée.

Cobaye 130 (*Poids* : 695 gr.). — Inoculé *le* 22 *juillet* dans la peau de la cuisse avec 2 centigr. 1/2 de bacilles tuberculeux (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 2 mois).

Le 23 *juillet.* — Légère rougeur au point de l'inoculation ; l'animal n'est pas revu avant le jour de sa mort, le 7 août ; à cette époque, il pèse 600 gr. Il présente un chancre inguinal, avec adé-

nopathie caséeuse correspondante, et une tuberculose miliaire des organes.

Cobaye 132 (*Poids* : 560 gr.). — Inoculé *le* 22 *juillet* dans la peau de la cuisse avec 2 centigr. 1/2 de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 23 *juillet.* — Petit épaississement au niveau de l'inoculation. L'animal n'est pas revu jusqu'au jour de sa mort ; à cette date, il pèse 345 gr. (15 août).

Chancre inguinal gauche et ganglions caséeux inguinaux et lombaires ; tuberculose miliaire des différents viscères.

Cobaye 187 (*Poids* : 330 gr.). — Inoculé *le* 26 *septembre* 1913, avec 2 milligrammes de bacilles tuberculeux humains dans la peau de l'abdomen (culture sur milieu solide, vieille de 1 mois).

Le 1er *octobre.* — Très léger œdème dermique.

Le 2 *octobre.* — Nodule du volume d'une lentille.

Le 3 *octobre.* — Biopsie, suture.

Le 4 *octobre.* — Plaie non encore désunie.

Le 8 *octobre.* — Plaie désunie. Bords moyennement infiltrés.

La plaie évolue en chancre typique, avec grosse adénopathie.

Cobaye 198 (*Poids* : 310 gr.). — Inoculé *le* 18 *octobre* dans la peau de l'abdomen avec 5 milligrammes de bacilles de Koch (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 29 *octobre* — La peau a gardé toute sa souplesse au niveau de l'inoculation ; un petit grain de mil dans le derme. — *Biopsie, suture.*

Le 30 *octobre.* — Plaie non désunie.

Le 31 *octobre.* — Plaie non encore désunie.

Le 3 *novembre.* — Les sutures ont cédé : bords infiltrés. La plaie évolue en un chancre typique, constaté lors de la mort de l'animal *le* 20 *décembre.*

Cobaye 202 (*Poids* : 790 gr.) — Inoculé *le* 14 *novembre* en trois points : cuisse, abdomen, thorax, dans la peau, avec 1/2 milligr. de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 15 *novembre.* — Tout petit nodule thoracique, presque rien à l'abdomen et à la cuisse. Biopsie, suture.

Le 17 *novembre.* — 2 petits nodules cutanés (abdominal et inguinal) ; plaie thoracique non encore désunie.

Meurt le 2 *décembre.* — Plaie thoracique désunie, nodule abdominal et inguinal plus gros ; petites adénopathies inguinales et axillaires.

Cobaye 204 (*Poids* : 600 gr.). — Inoculé *le* 14 *novembre* en trois points dans le derme (cuisse, abdomen, thorax), avec 1/2 milligr. de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 15 *novembre.* — 3 tout petits épaississements dermiques.

Le 17 *novembre.* — 3 petits nodules dermiques (grains de mil).

Le 18 *novembre.* — Même état.

Le 22 *novembre.* — Biopsie du nodule abdominal.

Mort le 8 *décembre.* — 3 chancres cutanés ; la plaie de biopsie abdominale a évolué comme un chancre, qui ne se distingue en rien des 2 autres chancres axillaire et inguinal.

Grosse adénopathie. L'animal a beaucoup maigri : il pèse 380 gr.

Cobaye 200 (*Poids* : 550 gr.). — Inoculé le 14 novembre dans la peau et en trois points différents avec 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 15 *novembre.* — 3 petits nodules dermiques.

Le 17 *novembre.* — 3 petits nodules dermiques (grain de mil).

Le 19 *novembre.* — Biopsie du petit nodule abdominal.

Mort le 8 *décembre* : 350 gr. — 3 chancres, avec adénopathies correspondantes. Le chancre abdominal ne se différencie nullement des autres chancres thoracique ou inguinal.

Cobaye 210 (*Poids* : 510 gr.). — Inoculé le 14 novembre en trois points différents (cuisse, abdomen, thorax), et dans la peau, avec 1/2 milligr. de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 15 *novembre.* — 3 grains de mil dermiques.

Le 17 novembre. — 3 petits nodules allongés (grains de blé). *Biopsie du nodule abdominal, suture.*

Le 18 novembre. — Plaie non désunie ; 2 nodules cutanés dans la peau de l'abdomen et du thorax.

Meurt le 20 novembre. — Plaie désunie ; on ne peut encore dire comment aurait évolué la plaie de biopsie abandonnée à elle-même.

Cobaye 212 (*Poids* : 590 gr.). — Inoculé *le 14 novembre* dans la peau et en trois points différents (abdomen, cuisse, thorax), avec 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux bovins (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 15 novembre. — Petits nodules du volume d'un grain de mil.

Le 17 novembre. — 3 nodules allongés (grains de blé). Biopsie du nodule abdominal. Suture.

Mort le 4 décembre : 450 gr. — 3 chancres, avec adénopathie correspondante. La plaie laissée par la biopsie abdominale a évolué en un chancre qui ne se différencie en rien des deux autres chancres répondant aux inoculations abandonnées à elles-mêmes.

Ces faits rapprochés des précédents, sont assurément très saisissants, et il est aussi surprenant de voir chez nos cobayes allergiques guérir la plaie laissée par l'excision que de voir leur lésion cutanée guérir spontanément après nécrose locale et escharification.

On peut dire que la cicatrisation de la plaie de biopsie est, elle aussi, un fait évident d'allergie ; le sort de nos animaux neufs nous montre nettement, en effet, que lorsqu'il s'agit d'une tuberculose de première inoculation, une excision de la peau infectée, si précoce, si large et si profonde qu'elle soit, n'empêche nullement la tuberculose de suivre son cours.

On comprend très bien qu'il en soit ainsi ; on doit, en effet, malgré l'excision, laisser en place un nombre

de bacilles largement suffisant pour tuberculiser l'animal. De plus, cette excision ne modifie en rien l'évolution de la tuberculose chez le cobaye opéré ; très vraisemblablement, la diffusion des germes se fait très promptement, sans doute par voie lymphatique, et d'emblée la maladie est généralisée. On ne peut s'empêcher de rapprocher ces faits des faits bien connus et anciens d'excisions précoces de chancres syphilitiques ; ces excisions n'empêchaient nullement, on le sait, la syphilis de se manifester avec ses caractères habituels.

*
* *

A côté de ces cobayes qui, opérés ou non opérés, ont réagi à une seconde inoculation cutanée de bacilles par un phénomène de Koch évoluant, en dernière analyse, vers une cicatrisation définitive (1), nous grouperons en une seconde série quelques animaux dont la réaction, sans doute allergique, fut pourtant sensiblement différente.

(1) Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer chez nos animaux réinoculés cette réaction spéciale décrite par Bezançon et H. de Serbonnes sous le nom de « Phénomène mixte ».

Chez les animaux présentant cette réaction spéciale, il se produit d'abord, disent ces auteurs, une ecchymose, puis une escarre qui s'élimine, et la plaie se cicatrise parfois comme si l'on observait un phénomène de Koch régulier ; mais en même temps, en un point, on note de l'empâtement, et bientôt il se forme un abcès qui s'ulcère et donne lieu, dans la suite, à la formation d'un chancre.

II. — **Réaction allergique caractérisée par un abcès caséeux a évolution rapide.**

Chez ces animaux, l'allergie se manifesta bien, mais seulement dans un de ses éléments, à savoir la précocité et la violence de la réaction ; l'autre élément, à savoir la guérison de la lésion manqua totalement, et cela d'ailleurs que la biopsie fut ou non pratiquée ; dans l'un et l'autre cas, on assista à la formation d'un chancre tuberculeux souvent phagédénique qui ne se différenciait du chancre de première inoculation que par son évolution rapide et pour ainsi dire foudroyante.

Ce « phénomène réactionnel plus aigu », à la suite d'une réinoculation sous-cutanée, a été observé aussi par P. Chaussé (29) chez les cobayes tuberculeux. Cet auteur fait également de cette réaction spéciale une manifestation allergique.

Voici comment les choses se passaient d'ordinaire dans ces cas : le cobaye tuberculeux présentait dès le lendemain de la réinoculation un œdème considérable, dépassant largement le territoire intéressé par l'injection.

Cet œdème était en général blanc, légèrement dépressible ; quelquefois des plages ecchymotiques contrastaient avec l'éclat blafard du reste des téguments infiltrés. Le jour suivant, l'épiderme en certains points se soulevait en petites vésicules plus ou moins confluentes ; ces vésicules, crevées par place, laissaient apparaître des surfaces humides et suintantes. Le lendemain, elles s'étaient réunies, elles étaient desséchées et remplacées par une croûtelle plus ou moins épaisse, jaunâtre.

Dans quelques cas peu fréquents, nous avons vu ces premiers stades précéder l'apparition du phénomène de Koch typique ; quand les choses en étaient à ce point, la teinte brune apparaissait autour de la croûtelle ; l'œdème rétrocédait et l'escarre se dessinait de plus en plus nette puis se détachait des plans sous-jacents.

Ici, au contraire, l'œdème ne rétrocédait pas, la croûte tombait au bout de quelques jours ; avec elle s'éliminait un bourbillon caséeux ; l'abcès tuberculeux était constitué ; la fistule s'élargissait bientôt, et le chancre apparaissait avec ses caractères habituels, avec son fond couvert de détritus caséeux, ses bords épaissis, infiltrés.

D'ailleurs, la biopsie faite au cours des premiers stades de la lésion ne modifiait en rien son évolution ; la plaie ne se cicatrisait pas, elle s'étendait, au contraire, ses bords s'induraient, et bientôt on était en présence d'un chancre typique qui demeurait incurable.

Cobaye 59 (*Poids* : 615 gr.). — Inoculé, sous la peau de l'abdomen avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 2 mois), 23 *mai* 1913.

Le 25 *juin*. — Chancre abdominal volumineux ; adénopathies inguinales bilatérales.

Réinoculé *le* 25 *juin* avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains dans le derme de la cuisse gauche.

Le 26 *juin*. — Enorme œdème de toute la cuisse gauche, téguments blafards. Au centre, ecchymose violacée, étoilée.

Le 27 *juin*. — Même état ; à la place de l'ecchymose sont apparues des vésicules multiples à contenu légèrement trouble.

Le 28 *juin*, toutes les vésicules se sont réunies et desséchées : elles forment maintenant une croûtelle brune, allongée, étoilée.

Le 30 *juin*. — Même état ; la croûtelle brunâtre se détachant en haut laisse apercevoir au-dessous d'elle une surface saignante ; à

l'entour, sur la largeur d'une pièce de 5 francs environ, œdème dur, élastique, blafard de la peau.

Le 1er *juillet.* — *Biopsie.*

Le 4 *juillet.* — Enorme plaie, de l'étendue d'une pièce de 2 fr. couverte de pus.

Le 10 *juillet.* — La plaie est maintenant de dimensions moindres (pièce de 1 franc), mais ses bords sont très infiltrés, la pression en fait sourdre du pus caséeux.

Le 18 *juillet.* — La plaie a pris un aspect chancriforme des plus nets ; ses bords sont circulaires, infiltrés.

Quand l'animal meurt, *le* 7 *octobre*, le chancre inguinal n'est pas cicatrisé.

Cobaye 119 (*Poids* : 665 gr.). — Inoculé avec un liquide pleural *le* 15 *mai* 1913.

Réinoculé *le* 11 *juillet* dans le derme de la cuisse gauche avec 2 milligrammes de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 11 *juillet*, l'animal présente dans l'aine droite un chancre caséeux et dans l'aine gauche une volumineuse adénopathie.

Le 12 *juillet.* — Œdème considérable de toute la cuisse gauche. *Biopsie, suture.*

Le 19 *juillet.* — Large plaie (pièce de 2 francs) à surface saignante.

Le 21 *juillet.* — Plaie moins étendue, aux bords infiltrés : recouverte d'une croûte brune au-dessous de laquelle on fait sourdre du pus caséeux.

Quand l'animal meurt, *le* 7 *août*, il est porteur d'un chancre tuberculeux typique de l'aine gauche.

Cobaye 75 (*Poids* : 610 gr.). — Tuberculisé *le* 6 *juin* avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains injectés sous la peau de la cuisse.

Le 8 *juillet.* — Chancre inguinal, adénopathie inguinale volumineuse.

Réinoculé *le* 22 *juillet* avec 2 centigr. 1/2 de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois), dans le derme de la cuisse gauche.

Le 23 *juillet.* — Marbrures ecchymotiques irrégulières circonscrivant une zone blafarde, correspondant au point de la piqûre ; œdème très marqué des téguments.

Le 24 *juillet.* — Les ecchymoses sont moins visibles ; l'épithélium est soulevé en de nombreuses vésicules, l'induration des téguments est très étendue (pièce de 5 francs).

Biopsie, suture.

Le 30 *juillet.* — Enorme plaie, aux bords rosés, un peu épaissis, au fond couvert de pus épais.

Quand l'animal meurt *le* 13 *août*, la plaie avait un aspect chancriforme typique (chancre phagédénique).

Cobaye 103. — Inoculé *le* 3 juillet avec 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux humains sous la peau de l'abdomen (420 gr.).

Le 30 *juillet.* — Abcès sous-cutané, ganglions inguinaux.

Réinoculé *le* 15 *septembre* — Chancre abdominal, ganglions axillaires et inguinaux (480 gr.).

La réinoculation est faite dans le derme de la cuisse gauche avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains.

Le 16 *septembre.* — Œdème blanc de toute la racine de la cuisse.

Le 17 *septembre.* — Les téguments sont notablement plus infiltrés encore. Croûtelle jaunâtre au point de la piqûre.

Le 18 *septembre.* — Même état. Apparition d'un abcès caséeux qui se fistulise *le* 4 *octobre* et évolue en chancre typique volumineux.

Cobaye 71 (*Poids* : 500 gr.). — Inoculé *le* 31 *mai* dans la peau de la cuisse, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture de 2 mois).

Avait le 20e jour un chancre typique avec adénopathie inguinale correspondante volumineuse.

Réinoculé *le* 22 *juillet.* — Reçoit 2 centigr. 1/2 de bacilles tuberculeux humains dans la peau de la cuisse droite.

Le 24 *juillet.* — Ecchymose de l'étendue d'une pièce de 1 franc. Epaississement modéré de la peau sous-jacente.

Meurt *le* 24 *juillet.* — Même état.

III. — Réaction caractérisée par un abcès caséeux banal.

Enfin, notre dernière catégorie d'animaux comprend des cobayes chez lesquels l'allergie ne se manifesta qu'à un degré extrêmement faible. Leur réaction à une seconde inoculation fut seulement légèrement accélérée ; leurs lésions apparurent un peu plus tôt, évoluèrent plus vite que des lésions de première inoculation, mais ne présentèrent, cela mis à part, aucun caractère bien particulier.

Cobaye 57. — Inoculé *le* 26 *mai*, sous la peau de l'abdomen, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (580 gr.).

Le 21 *juin*. — L'animal présentait un abcès caséeux ulcéré et une volumineuse adénopathie similaire bilatérale.

Réinoculé à cette date, avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains, injecté dans le derme de la cuisse droite.

Le 23 *juin*. — Epaississement cutané linéaire, de 2 cent. de longueur environ, parallèle à la direction de l'aiguille ; peau normale.

Le 24 *juin*, — Epaississement un peu plus large et plus ferme, mais bien circonscrit.

Le 26 *juin*. — Epaississement de mêmes dimensions, de consistance plus ferme.

Le 4 *juillet*. — Gros abcès caséeux non ulcéré.

Le 8 *juillet*. — Ulcération de l'abcès caséeux.

Le 18 *juillet*. — Chancre typique.

Cobaye 74 (*Poids* : 610 gr.). — Tuberculisé avec des crachats *le* 10 *avril* 1913 (inoculation sous-cutanée).

Présentait lors de la réinoculation, un chancre crural typique et des ganglions inguinaux correspondants.

Réinoculé le 6 *juin* avec 1 2 milligramme de bacilles tubercu-

leux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Rien jusqu'au 10 *juin* : à cette époque, apparition d'un nodule cutané qui grossit peu à peu, est ramolli *le* 17 *juin*, et fistulisé le 24. Apparition simultanée d'adénopathie inguinale.

Quand l'animal est tué *le* 21 *juillet*, il présente un chancre crural typique.

Cobaye 47. — Tuberculisé *le* 22 *février* 1913 par inoculation sous-cutanée de liquide pleural.

Présentait *le* 25 *juin*, au moment de la réinoculation, un nodule abdominal cicatriciel et des ganglions bilatéraux. Cachexie extrême (360 gr.).

Réinoculé *le* 25 *juin* avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 2 mois). La réinoculation est faite dans le derme de la cuisse gauche.

Rien les premiers jours.

Le 4 *juiliet.* — Abcès caséeux fistulisé ; aucun œdème des téguments.

L'animal meurt *le* 19 *juillet.*

Cobaye 64 (*Poids* : 530 gr.). — Tuberculisé *le* 23 *mai* 1913, par inoculation sous-cutanée de 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains.

Le 21 *juin*, l'animal présentait un chancre abdominal typique et une adénopathie inguinale bilatérale.

Réinoculé *le* 21 *juin* avec 1/5 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture solide, vieille de 2 mois), injecté dans le derme de la cuisse gauche.

Le 23 *juin.* — Léger épaississement cutané à la face interne de la cuisse, sans plus.

Le 24 *juin.* — Même état.

L'animal n'est revu que *le* 8 *juillet* ; gros abcès non ulcéré.

Quand il meurt le 24 *septembre*, il était porteur d'un chancre inguinal gauche, typique.

Cobaye 150. — Tuberculisé *le* 8 *septembre* par inoculation sous-cutanée de 1/2 milligramme de bacilles bovins (600 gr.).

(Chancre abdominal et adénopathie bilatérale).

Réionulé *le* 26 *septembre* avec 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture solide, vieille de 2 mois).

Le 27 *septembre.* — Le chancre a pris un éclat humide ; les croûtelles qui le recouvraient sont tombées.

Œdème au point de la piqûre.

Les 28, 29 et 30 *septembre.* — Mêmes constatations ; on assiste au développement d'un nodule cutané tout à fait semblable à un nodule d'inoculation primitive, dont l'évolution se serait précipitée.

Le 1er *octobre*, ce nodule rougit.

Le 4 *octobre.* — Il s'ulcère.

Cobaye 188 (*Poids :* 400 gr.). — Tuberculisé *le* 15 *juin* avec une pièce d'autopsie.

Le 30 *septembre.* — Cachectique ; chancre inguinal et adénopathie bilatérale. Réinoculé *le* 30 *septembre* avec 1 milligramme de bacilles humains dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 1er *octobre.* — Petit nodule rouge au point d'inoculation. Ce nodule s'étend, mais demeure nettement localisé.

Quand l'animal est tué, *le* 9 *octobre*, ce nodule est déjà ramolli et fistulisé.

Cobaye 165. — Tuberculisé *le* 11 *septembre* avec 1/2 centigr. du liquide péritonéal d'un cobaye tuberculeux (pesait alors 270 gr.).

Réinoculé *le* 28 *octobre* avec 5 milligrammes de bacilles bovins, dans le derme de la peau de l'abdomen. Lors de la réinoculation, l'animal présentait un nodule abdominal non ulcéré, et un groupe de ganglions inguinaux volumineux.

Le 29 *octobre.* — On note un certain épaississement de la peau, sans teinte brune.

Le 30 *octobre.* — On note une plaque dure arrondie (pièce de 50 centimes).

Le 31 *octobre.* — La plaque dure évolue en abcès.

Le 3 *décembre.* — L'abcès est fistulé.

Cobaye 170. — Tuberculisé *le* 15 *septembre*, par inoculation sous-cutanée de bacilles aux deux cuisses (1 milligramme à chaque cuisse).

Le 28 *octobre*. — Chancres bilatéraux et adénopathies inguinales bilatérales.

Réinoculation *le* 28 *octobre* ; 5 milligrammes de bacilles bovins.

Le 29 *octobre*. — Léger épaississement cutané abdominal.

Le 30 *octobre*. — Nodule des dimensions d'une pièce de 1 franc.

Le 31 *octobre*. — Id.

Le 3 *novembre*. — Nodule ulcéré à l'emporte-pièce.

Mort *le* 1er *décembre* avec une tuberculose viscérale généralisée, 2 chancres aux cuisses et un petit chancre abdominal. Adénopathie aux deux cuisses et aux deux aisselles.

Cobaye 209. — Tuberculisé *le* 15 *octobre* par inoculation sous-cutanée de 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains.

Le 15 *novembre*. — Réinoculation.

L'animal présente à cette date un chancre abdominal et 3 groupes ganglionnaires (2 inguinaux, 1 axillaire).

La réinoculation est faite dans le derme, en deux points ; à la racine de la cuisse et sur l'abdomen.

Le 17 *novembre*. — La peau de la racine de la cuisse est légèrement excoriée ; peu de chose.

L'inoculation abdominale présente une induration diffuse ; la peau est écailleuse, sèche.

Le 18 *novembre*. — La tuméfaction abdominale a tendance à rétrocéder ; petit nodule croûteux sur la cuisse.

Quand l'animal meurt, *le* 29 *novembre*, on note 2 tuméfactions moyennes inguinale et abdominale, chacune avec abcès miliaire.

Cobaye 213. — Inoculé *le* 15 *octobre* avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux bovins (culture solide, vieille de 1 mois).

Réinoculé *le* 14 *novembre*. Pesait à cette époque 555 gr., et présentait un chancre abdominal et 2 groupes ganglionnaires inguinal et axillaire.

Réinoculé en 3 points (cuisse, abdomen, thorax), avec une culture de tuberculose humaine, vieille de 1 mois (1/2 milligramme en chaque point).

Le 15 *novembre.* — Légère ecchymose à la cuisse (gros épaississement). Epaississement diffus à l'abdomen et au thorax.

Le 17 *novembre.* — Induration inguinale, pourtour ecchymotique centre blafard.

Abdomen. — Induration moins importante, moins diffuse.

Thorax. — Induration diffuse.

Le 18 *novembre.* — Id

Le 20 *novembre.* — 3 abcès caséeux fistulisés quand l'animal meurt *le* 25 *novembre.*

TABLEAU I. — Cobayes ayant réagi à la réinoculation intracutanée par un phénomène de Koch.

NUMÉRO des cobayes.	MODE de tuberculisation initiale.	AGE DE LA TUBERCULOSE à l'époque de la réinoculation.	DOSE ET NATURE de la réinoculation.
203	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles bovins.	1 mois.	Dermique, 1 milligr. 1/2 de bacilles bovins.
207	Id.	Id.	Id.
211	Id.	Id.	Id.
166	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles bovins.	1 mois et 17 jours.	Dermique. 5 milligr. de bacilles bovins.
164	Id.	Id.	Id.
158	Sous-cutanée. Liquide abdominal de réinfection.	Id.	Id.
163	Id.	Id.	Id.
137	Sous-cutanée. Nodule cutané de réinfection.	1 mois et 21 jours.	1 milligramme de bacilles humains.
62	Sous-cutanée. 1/200 de milligramme de bacilles humains.	2 mois et 1 jour.	1 milligr. de bacilles humains.
128	Sous-cutanée. Liquide abdom. de réinoculat	2 mois et 13 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
129	Sous-cutanée. Nodule cutané de réinfection.	2 mois et 13 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
124	Sous-cutanée. Liquide abdominal de cobaye réinoculé.	2 mois et 17 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
91	Id.	2 mois et 20 jours.	1 mill. de bac. humains
42	Inoculation péritonéale de bacilles humains.	3 mois et 9 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
68	Sous-cutanée de liquide pleural.	3 mois et 9 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
41	Inoculation péritonéale de bacille humain.	3 mois et 15 jours.	1 milligr. de bacilles humains.
38	Sous-cutanée. Liquide péritonéal de cobaye.	4 mois et 7 jours.	1 milligr. de bacilles humains.

TABLEAU II. — Cobayes ayant réagi à la réinoculation par un abcès caséeux à évolution rapide.

NUMÉRO des cobayes.	MODE de tuberculisation initial.	AGE DE LA TUBERCULOSE à l'époque de la réinoculation.	DOSE ET NATURE de la réinoculation.
59	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	1 mois et 2 jours.	Dermique. 1 milligr. de bacilles humains.
75	Id.	Id.	Id.
71	Sous-cutanée. 1 milligr. de bacilles humains.	1 mois et 22 jours.	Dermique. 2 centigr. 1/2 de bacilles humains.
119	Sous-cutanée. Liquide pleural.	1 mois et 26 jours.	Dermique. 2 milligr. de bacilles humains.
105	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	2 mois et 12 jours.	Dermique. 1 milligr. de bacilles humains.

TABLEAU III. — Cobayes ayant réagi à la réinoculation par un abcès caséeux banal.

150	Sous-cutanée. 1/2 milligramme de bacilles humains.	18 jours.	Dermique. 1/2 milligr. de bacilles humains.
57	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	26 jours.	Dermique. 1 milligr. de bacilles humains.
64	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	28 jours.	Dermique. 1 milligr. de bacilles humains.
209	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	1 mois.	Dermique. 1 millig. 1/2 de bacilles humains.
213	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	1 mois.	Dermique. 1 millig. 1/2 de bacilles humains.
170	Sous-cutanée. 1 milligramme de bacilles humains.	1 mois et 13 jours.	Dermique. 5 milligr. de bacilles bovins.

TABLEAU III (*Suite*).

NUMÉRO des cobayes.	MODE de tuberculisation initiale.	AGE DE LA TUBERCULOSE à l'époque de la réinoculation.	DOSE ET NATURE de la réinoculation.
165	Sous-cutanée. Quelques gouttes d'un épanchement péritonéal très pauvre en bacilles bovins, tuberculose très lente à apparaître.	1 mois et 17 jours.	Id.
74	Sous-cutanée. Crachats.	1 mois et 26 jours.	1/2 milligramme de bacilles humains.
98	Sous-cutanée. Nodule de réinfection cutanée.	2 mois et 20 jours.	1 milligramme de bacilles humains.
188	Sous-cutanée. Nodule de réinfection cutanée.	3 mois et 17 jours. Cachectique.	Id.
	Liquide pleural.	3 mois et 27 jours. Cachectique.	Id.

*
* *

Maintenant que nous avons groupé nos cobayes réinoculés dans les 3 catégories précédentes, sommes-nous en mesure de tirer des faits que nous avons ainsi rassemblés, quelques conclusions sur les conditions favorables à l'apparition du phénomène de Koch ?

Nous avons vu que cette question était particulièrement difficile à résoudre, et qu'elle nécessiterait des expériences multiples pour être élucidée ; ces expériences, nous ne les avons pas faites ; aussi devrons-nous être très réservés dans nos appréciations.

Un fait pourtant nous paraît dès maintenant évident ;

la réaction allergique à la réinoculation cutanée est moins constante que la réaction allergique à la réinoculation péritonéale.

Nous avons montré, dans un précédent mémoire, que si cette réaction péritonéale allergique présentait, à la vérité, des degrés variables, elle demeurait néanmoins une dans son principe, une aussi par sa formule histologique; jamais, nous l'avons vu, la réinoculation de bacilles dans le ventre d'un cobaye tuberculeux, n'était capable de provoquer de tuberculose péritonéale de seconde inoculation.

La réaction à une seconde inoculation cutanée n'a eu, à nos yeux, ni cette constance, ni cette unité. Si plusieurs de nos animaux ont répondu à cette réinoculation par un phénomène de Koch typique, d'autres, assez nombreux, n'en ont rien fait. Certains ont présenté en effet une réaction violente, précoce, mais aboutissant à un abcès caséeux ; plusieurs autres nous ont montré des lésions de seconde inoculation qui ne différaient des lésions primitives que par leur évolution légèrement accélérée, et n'avaient, à part cela, rien de bien particulier.

Voilà donc un premier fait acquis.

Les phénomènes de Koch que nous avons obtenus, concernent des animaux réinoculés presque tous avec la même dose de bacilles (3 avec 1/2 milligramme, 4 avec 5 milligrammes, tous les autres avec 1 milligramme).

Mais ces animaux présentaient des tuberculoses d'origine différentes, et ont été réinoculés à des stades plus ou moins tardifs de leur infection bacillaire ; à ce dernier point de vue, l'âge de la tuberculose de nos animaux

réinoculés avec succès (nous entendons avec phénomène de Koch), variait entre 1 mois et 4 mois et 7 jours (1).

Remarquons, d'un autre côté, que sur 17 cobayes ayant présenté un phénomène de Koch, 5 seulement avaient été tuberculisés avec des cultures microbiennes ; ce sont ceux qui ont été réinoculés 1 mois (203-207-211), 1 mois et 7 jours (166-164) après leur tuberculisation primitive.

6 autres cobayes, d'ailleurs tuberculisés comme ces derniers avec des cultures microbiennes et réinoculés dans les mêmes délais, ont présenté des abcès caséeux vulgaires ; peut-être pour ces derniers animaux, notre réinoculation cutanée est-elle venue trop tôt ou trop tard pour donner un phénomène de Koch.

Il est plus vraisemblable d'admettre que ces cobayes n'étaient point propres à réagir allergiquement, et qu'ils devaient cet état à leur tuberculisation massive par une grande quantité de germes. Cela s'accorde bien avec ce que nous savons des réactions « cachectiques », et ce que nous a appris la cuti-réaction de von Pirquet (2).

Au contraire, les 12 autres cobayes qui nous ont donné des phénomènes de Koch, avaient des *tubercu-*

(1) Koch, on s'en souvient, déclare que les cobayes qui réagissent le mieux de la manière qu'il a décrite, ont des tuberculoses vieilles de 4 à 6 semaines. Bezançon et de Serbonnes n'ont pas observé de phénomènes de Koch dans les réinoculations précoces : la réaction allergique, nous disent-ils, n'apparaît que du 16e au 18e jour.

(2) Notons cependant que Bezançon et de Serbonnes, sur des cobayes inoculés avec des doses de 0 milligr. 5 de bacilles virulents, ont obtenu régulièrement le phénomène allergique. La réaction allergique chez ces cobayes, apparaissait même, nous disent-ils, bien plus précocement que chez les animaux tuberculisés avec 1/40 de milligramme seulement. Les auteurs ne nous disent pas si chez les animaux les plus tuberculisés, la réaction apparaissant plus précocement, disparaissait plus précocement aussi.

loses plus vieilles, et surtout des tuberculoses d'autre origine.

Ils avaient été infectés, assurément avec des quantités bien moindres de bacilles ; 6 avaient reçu en inoculation sous-cutanée, des liquides péritonéaux de cobaye ayant présenté le phénomène de Bail ; 2 avaient été tuberculisés avec des petits fragments de nodules cutanés de réinoculations ; 1 avec quelques c.c. d'un liquide pleural. Dans tous ces produits, il y avait bien des bacilles, mais assurément en quantité bien inférieure à 1 milligramme, et c'est précisément à cause de cette tuberculisation plus discrète que ces animaux ont pu garder, avec de grosses lésions locales sans doute, un état général longtemps satisfaisant. Tous étaient, en effet, dans un état de santé en apparence floride et avaient peu maigri à l'époque où fut faite avec succès la réinoculation.

Cependant 3 de nos cobayes qui ont réagi à des réinfections particulièrement tardives, en nous donnant de beaux phénomènes de Koch, avaient été tuberculisés par inoculation intra-péritonéale de culture bacillaire.

Les cultures étaient apparemment bien peu virulentes, puisque ces animaux réinoculés après 3 mois et 9 jours, 3 mois et 15 jours et 4 mois et 7 jours, étaient à ces époques, dans un état de santé excellent. Ils n'avaient que peu maigri, et n'eussent été les lésions locales indéniables qu'ils présentaient (grosses adénopathies inguinales), ils auraient pu paraître absolument sains.

C'est donc, à notre avis, à des animaux de cette sorte, tuberculisés par de petites quantités de germes, et porteurs de tuberculoses lentes, qu'il faut s'adresser, si l'on veut étudier avec fruit la réaction allergique aux réinoculations cutanées.

Ils présenteront cette réaction avec beaucoup plus de netteté que les cobayes en proie à une tuberculose rapidement infectante. C'est en dernière analyse, le degré d'imprégnation tuberculeuse qui semble déterminer le mode de réaction des cobayes à une réinfection, et cela beaucoup plus que l'âge même de la tuberculose. Nous avons obtenu des phénomènes de Koch fort nets chez des animaux tuberculeux depuis longtemps, mais encore résistants ; nous n'en avons jamais obtenu chez des tuberculeux récents, mais cachectiques.

On a d'ailleurs d'autant plus d'intérêt à s'adresser dans l'expérimentation à des tuberculoses lentes, que celles-ci s'éloignent moins des tuberculoses humaines.

*
* *

Nous avons, chez plusieurs animaux qui nous avaient donné une première fois un phénomène de Koch, fait à une ou deux reprises, de nouvelles réinoculations ; nos expériences sont, à la vérité, trop peu nombreuses pour nous permettre de formuler des conclusions fermes ; elles nous autorisent cependant à poser des questions intéressantes.

4 cobayes ayant présenté un phénomène de Koch absolument net, ont été réinoculés 4 jours, 7 jours et 8 jours après leur première réinoculation.

Dans tous ces cas, nous avons vu se produire, à la suite de cette seconde réinoculation, un phénomène de Koch indéniable en tout semblable au premier ; même œdème précoce, même escharification, même évolution de la lésion après la biopsie et, nous le verrons tout-

à-l'heure, mêmes constatations histologiques et bactériologiques.

L'évolution était donc rigoureusement identique dans tous ses éléments, et il ne nous a pas paru que la durée des différentes périodes de la lésion s'écartât le moins du monde du type normal.

1 seul animal, sur ces 4, fut réinoculé une 3e fois ; cette 3e réinoculation, faite 15 jours après la première, n'amena aucun phénomène de Koch. Il se développa rapidement un nodule et l'animal mourut avant que cette lésion ait eu le temps de devenir un chancre ; à l'autopsie, on s'assura qu'il s'était développé au niveau de cette 3e lésion, un abcès caséeux banal.

Cet animal, au moment de sa réinoculation, était tombé dans un état de cachexie avancée. Nous n'avons pas été étonnés de le voir cette fois réagir autrement qu'il n'avait fait aux réinoculations précédentes. Nous avons déjà dit plus haut que les cobayes cachectiques réinoculés présentaient toujours un abcès caséeux ; ce fait qui a été signalé déjà par d'autres auteurs (1), est en parfait accord avec ce que nous a appris l'histoire de la cuti-réaction et de son aspect « cachectique. »

Mais dans une autre série de cas, des cobayes qui, une première fois, nous avaient donné des phénomènes de Koch typiques, nous présentèrent des abcès caséeux lors d'une nouvelle réinoculation faite dans des délais de

(1) Pour F. Bezançon et H. de Serbonnes (18), « les animaux se désensibiliseraient peut-être tardivement, et chez les vieux cobayes tuberculeux provenant de lots qui avaient présenté antérieurement le phénomène de Koch, l'inoculation de bacilles de Koch vers la fin de leur tuberculose produirait, non plus la nécrose, mais à nouveau un abcès comme chez les cobayes sains. »

7 jours, 8 jours et 4 jours après la première (cobaye 42, 68, 137).

Si l'on songe que les réinoculations ont été faites dans les mêmes conditions, avec une quantité égale de microbes de même origine, et que les animaux y ont répondu une fois par un phénomène de Koch, l'autre fois par un abcès caséeux, on peut difficilement admettre que, la la seconde fois, leur réaction n'ait point été influencée par la première réinoculation.

Tout se passerait, en somme, comme si cette première réinoculation avait modifié l'organisme du cobaye, en le rendant impropre à donner la réaction allergique.

Pour les cobayes 42 et 68, la cachexie tuberculeuse ne pouvait évidemment pas être mise en cause ; ces animaux, en effet, ont encore vécu pendant plus d'un mois après la 3e réinoculation, et quand ils ont été sacrifiés après ce délai, ils présentaient de grosses lésions locales, il est vrai, mais étaient restés en bonne santé apparente, sans avoir perdu de poids.

D'ailleurs, l'histoire du cobaye 137 est à ce point de vue fort intéressante ; cet animal nous donna successivement, après 3 réinoculations successives : un phénomène de Koch, un chancre et un nouveau phénomène de Koch ; il mourut avant que la 3e lésion eût achevé son cycle, mais l'autopsie ne révéla, à part de grosses lésions locales, qu'une tuberculose viscérale très discrète ; l'animal n'était d'ailleurs nullement cachectique.

Tout se passerait donc dans certaines conditions comme si une première réinoculation épuisait momentanément les anti-corps tuberculeux, et comme si ces anti-corps mettaient plus ou moins longtemps à se reconstituer.

Des expériences faites spécialement dans ce sens en plus grand nombre permettraient seules de reconnaître la valeur de cette hypothèse.

*
* *

EXPÉRIENCES

Cobaye 42. — 2e Réinoculation *faite le* 6 *juin* (7 jours après la première), avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois). Cette 2e réinoculation est faite dans le derme de la cuisse gauche.

Le 7 *juin.* — Epaississement dermique avec une toute petite croûtelle.

Le 11 *juin.* — L'épaississement dermique est plus net.

Le 13 *juin.* — Biopsie de l'induration cutanée déterminée par la seconde réinoculation ; macroscopiquement, déjà un petit abcès caséeux.

Le 20 *juin.* — La plaie désunie présente un aspect chancriforme.

Le 4 *juillet.* — Chancre circulaire, sans aucune tendance à la cicatrisation.

Le 18 *juillet.* — Toujours aucune tendance à la cicatrisation.

Cobaye 68. — Inoculé et réinoculé dans les conditions signalées plus haut.

Réinoculé pour la seconde fois (7 jours après la première), *le* 6 *juin* 1913. La réinoculation est faite avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains dans le derme de la cuisse gauche.

Le 7 *juin.* — Très léger épaississement cutané.

Le 9 *juin.* — L'épaississement cutané n'est pas plus marqué.

Le 11 *juin.* — Très petit nodule cutané.

Le 13 *juin.* — On sent un petit nodule ramolli dans le derme de la cuisse gauche. Biopsie, petit abcès caséeux.

Le 17 *juin.* — Plaie désunie.

Le 24 *juin.* — Plaie circulaire sans tendance à la cicatrisation.

Le 8 *juillet.* — Aspect chancriforme, adénopathie inguinale correspondante.

Tué le 21 *juillet.* — Chancre inguinal gauche.

Cobaye 137. — Inoculé et réinoculé dans les conditions signalées plus haut.

Réinoculé une seconde fois *le* 23 *septembre* (8 jours après la première réinoculation).

Le 24 *septembre.* — Enorme œdème du territoire de la réinoculation ; l'adénopathie inguinale préexistante semble participer à cette tuméfaction ; les téguments ont un aspect blafard ; par place, l'épiderme est tombé, laissant apparaître le derme humide.

Le 25 *septembre.* — Croûtelle allongée ; l'œdème paraît rétrocéder.

Le 4 *octobre.* — Chancre caséeux typique.

Réinoculé une 3e *fois le* 30 *septembre.* — La réinoculation est faite avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains dans la peau de l'abdomen.

Le 1er *octobre.* — Léger épaississement cutané.

Le 2 *octobre.* — Epaississement cutané plus marqué.

Le 4 *octobre.* — Epaississement cutané d'une dureté sèche parcheminée (pièce de 1 fr.). Teinte brune.

L'animal meurt *le* 7 *octobre* avant que la transformation de l'induration en escarre se soit achevée.

Cobaye 128. — Inoculé et réinoculé une première fois dans les conditions indiquées plus haut.

Réinoculé une seconde fois *le* 30 *septembre* (4 jours après la première réinoculation), avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

Le 1er *octobre.* — Rien.

Le 2 *octobre.* — Gros épaississement de la peau, sans aspect ecchymotique.

Le 4 *octobre.* Induration cutanée tenant aux plans profonds.

Le 8 *octobre.* — Nodule ulcéré, évolue en chancre.

Cobaye 129. — Inoculé et réinoculé une première fois dans les conditions que nous avons signalées plus haut.

Réinoculé une seconde fois *le* 30 *septembre* (4 jours après la première), avec 1 milligr. de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée, vieille de 1 mois).

La réinoculation est faite dans la peau de l'abdomen.

Le 1er octobre. — Épaississement cutané très net à limites diffuses ; aspect ecchymotique. *Biopsie.*

Le 2 octobre. — Plaie non encore désunie.

Le 4 octobre. — Plaie désunie ; fond sec, atone, bords légèrement infiltrés.

Le 8 octobre. — Bords toujours indurés ; il est impossible de dire si la plaie se cicatrisera ou si elle évoluera en chancre.

Le 10 octobre. — Les bords s'assouplissent ; le fond commence à bourgeonner.

Le 11 octobre. — L'animal meurt.

Cobaye 91. — Inoculé et réinoculé une première fois dans les conditions rappelées plus haut.

Réinoculé une seconde fois, *le 23 septembre* (8 jours après la première réinoculation).

Cette seconde réinoculation est faite dans le derme de la peau abdominale avec 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains.

Le 24 septembre, on note un gros œdème de la peau, dans le territoire de la réinoculation ; les téguments sont légèrement ecchymotiques ; l'adénopathie existant préalablement au pli de l'aine paraît tuméfiée et douloureuse.

Le 25 septembre. — Même état ; apparition de la teinte brune caractéristique ; les téguments brunis ont une dureté, une sécheresse parcheminée.

Le 26 septembre. — Aspect escharotique des plus nets. *Biopsie, suture.*

Le 28 septembre. — Chute de la croûte qui s'était formée sur la plaie de biopsie ; apparition d'une ulcération allongée, à fond rouge, bourgeonnant.

Le 1er octobre. — Cette ulcération est de dimension moindre ; ses bords s'assouplissent, elle est en voie de cicatrisation manifeste.

Le 4 octobre. — La cicatrisation est à peu près complète ; il ne reste plus qu'un tout petit territoire non épidermisé.

3e *Réinoculation.* — Inoculation de 1 milligramme de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois) dans le derme de la peau de l'abdomen.

Le 1er *octobre.* — Léger épaississement cutané.

Le 2 *octobre.* — Epaississement cutané plus marqué ; épithélium légèrement excorié.

Le 4 *octobre.* — Nodule induré ; pas de teinte brune.

Le 8 *octobre.* — Nodule non encore ulcéré ; aucune escharification.

L'animal meurt *le* 10 *octobre.*

Cobaye 163. — Inoculé et réinoculé dans les conditions que nous avons signalés plus haut.

Réinoculé une seconde fois *le* 4 *novembre* (7 jours après la 1re réinoculation) ; inoculation dans la peau de l'abdomen de 5 milligrammes de bacilles tuberculeux humains (culture sur pomme de terre glycérinée vieille de 1 mois).

Le 5 *novembre.* — Gros épaississement des téguments dans le territoire de la réinoculation (pièce de 5 francs) ; aspect blafard et ecchymotique du revêtement cutané.

Une partie du territoire œdématié est prélevé par excision, le reste est abandonné à son évolution spontanée.

Le 8 *novembre.* — Une croûte recouvre la plaie de biopsie, le reste du territoire de la réinoculation s'est transformé en une escarre typique.

Cette escarre tombe *le* 12 *novembre.*

Le 16 *novembre.* — Quand l'animal meurt, la cicatrisation de la plaie laissée par la chute de l'escarre est à peu près complètement terminée.

Cobaye 166. — Inoculé et réinoculé une 1re fois dans les conditions que nous avons rappelées plus haut.

2e réinoculation faite *le* 4 *novembre* (7 jours après la première). A cette date 5 milligrammes de bacilles tuberculeux humains sont injectés dans la peau de l'abdomen.

Le 5 et 6 *novembre.* — Epaississement cutané assez peu prononcé.

L'animal n'est revu que le jour de sa mort, *le* 11 *novembre*. A cette date, on constate que la 2e réinoculation a donné lieu à un phénomène de Koch typique.

Il y a une escarre cutanée circulaire de la largeur d'une pièce de 1 franc, dont le contours commence à se détacher des plans sous-jacents.

*
* *

C. — Etude histologique de la lésion cutanée allergique.

L'étude histologique que nous avons faite des biopsies prélevées à nos cobayes nous a permis d'étudier les principaux stades du phénomène de Koch. A vrai dire, cette étude est difficile et nécessairement imparfaite, car on est dans l'impossibilité de suivre jour par jour la même lésion. Néanmoins, en comparant histologiquement des cas aussi semblables que possible cliniquement, on peut arriver à schématiser les choses d'une façon satisfaisante.

Nous avons, dans plusieurs cas, comparé les lésions allergiques aux lésions de première inoculation. Nous n'avons pas systématiquement étudié celles-ci ; elles ne nous ont servi qu'à titre de témoins ; d'ailleurs, si nous avions voulu étudier l'histogénèse du tubercule cutané, la méthode que nous avons employée eût été mauvaise. Jamais, en effet, dans les fragments cutanés prélevés aux cobayes neufs lors des premiers stades de leurs lésions, nous n'avons vu se développer de follicules tuberculeux typiques ; les doses considérables que nous employions amenaient toujours de véritables abcès à polynucléaires, avec caséification rapide, et n'eut été la présence de

nombreux bacilles, les chancres d'inoculation même anciens ne nous ont jamais montré que des lésions banales d'inflammation subaiguë, sans cellules géantes, sans cellules épithélioïdes nettes, sans rien en un mot qui affirmât leur nature tuberculeuse de manière évidente.

La lésion de réinoculation est également banale ; elle rappelle à ce point de vue la péritonite qui se développe à la suite de la réinoculation intrapéritonéale d'une grande quantité de bacilles de Koch.

Ce qui caractérise cette lésion c'est, beaucoup plus que sa nature, son intensité toujours considérable si on la compare à la réaction qui suit une 1re inoculation.

Cependant, à un certain stade de la lésion, l'histologie peut mettre en lumière une nécrose dermique que l'on ne retrouve pas sur les préparations témoins : il fallait d'ailleurs si attendre, étant donné les caractères cliniques de la lésion. Mais celle-ci, nous le répétons, à son intensité près, n'est qu'une réaction banale d'inflammation aiguë ; comme dans le cas des réinoculations péritonéales, ce sont surtout les constatations bactériologiques qui présentent ici de l'intérêt et ce sont elles qui permettent de caractériser le processus allergique. La lecture des procès-verbaux rapides que nous donnons plus bas permettra de saisir dans sa simplicité l'évolution des lésions cutanées de réinoculation. Celles-ci se distinguent d'emblée des lésions de 1re inoculation par leur extrême diffusion.

Sur les biopsies faites après 24 heures, les lésions apparaissent généralisées à toute l'épaisseur du derme, infiltré, bourré de polynucléaires, et à l'hypoderme.

Quelquefois elles prédominent même dans ce dernier et il est vraisemblable que, dans ces cas, l'inoculation a été faite surtout sous la peau. Les lésions hypodermiques ont d'ailleurs les mêmes caractères que les lésions dermiques. Elles consistent en dilatations vasculaires, en importantes suffusions hémorragiques (explication des ecchymoses). La réaction du tissu conjonctif est évidente, et l'on voit aussi une infiltration diffuse de polynucléaires repandus en véritables nappes qui s'orientent tout autour de traînées fibrineuses.

C'est, d'une manière générale, cette infiltration de polynucléaires dans les mailles du derme de l'hypoderme qui représente le caractère dominant de la lésion.

Dans les jours suivants, l'épiderme desquame par places, soulevé par des vésicules bourrées et de polynucléaires. Les lésions gardent le même caractère avec encore plus d'intensité.

Dans la suite, la partie superficielle du derme ou même le derme dans sa totalité sont évidemment nécrosés ; les noyaux ne s'y colorent plus qu'à peine et les fibres tassées les unes contre les autres se teintent d'une façon diffuse par les réactifs acides. Tout le derme forme un bloc prenant uniformément le rouge de l'éosine.

D'autres fois, il se présente, histologiquement, sous l'aspect d'une croûte, ses faisceaux, entremêlés de travées fibrineuses, forment une masse dense où se pressent côte à côte des noyaux très serrés de polynucléaires pycnotiques, des débris chromatiniens et cellulaires de toute nature. Dans ces cas on voit, au-dessous de la croûte ou au-dessous du derme nécrosé, se dessiner dans la

nappe de polynucléaires qui occupe l'hypoderme et infiltre plus ou moins la profondeur, un véritable sillon d'élimination ; c'est le long de ce sillon que se détache toute la partie superficielle de la lésion.

Les coupes de la cicatrice laissée par la chute de l'escarre à un stade plus ou moins avancé de sa réparation, nous ont montré qu'il s'agissait d'un tissu de bourgeon charnu, tissu conjonctif jeune en activité, sans rien qui fit penser à une lésion tuberculeuse.

Mais, comme nous l'avons dit, ce sont surtout les constatations bactériologiques qui ont été intéressantes dans ces biopsies. En effet, à ce point de vue, il existe une différence, qui nous paraît fondamentale, entre les lésions de 1re et de 2e inoculation. Dans les abcès à polynucléaires qui constituent, en somme, la lésion de 1re inoculation, on trouve toujours de très nombreux microbes, ceux-ci apparaissent phagocytés par les cellules polynucléaires ou par les cellules conjonctives, ou libres, quelquefois étalés en amas qui forment des nappes diffuses ; mais toujours ils sont extrêmement abondants.

Au contraire, ce qui nous a frappés dans l'examen des coupes faites avec les lésions de réinoculation, c'est la rareté des bacilles, leur absence même dans quelques cas et souvent leur aspect très particulier. Il y a là quelque chose d'absolument spécial et qui nous semble à rapprocher des constatations analogues que nous avons faites sur les épanchements abdominaux provoqués par la réinoculation intra-péritonéale.

Sur des biopsies faites simultanément sur un cobaye réinoculé et sur un cobaye neuf, le contraste était des plus frappants. Dans le premier cas, il fallait chercher

longtemps, avant de trouver des bacilles, et quelquefois même, on ne pouvait pas en découvrir. Dans les lésions de première inoculation, au contraire, les bacilles apparaissaient immédiatement et en grande quantité. D'ailleurs, sur les coupes provenant de certaines biopsies faites précocement, 24 heures après la réinoculation, on ne voyait déjà plus que de rares microbes. Naturellement, la quantité des bacilles inoculés doit entrer en ligne de compte au point de vue de leur disparition.

Sur les biopsies des cobayes 158 et 166 notamment, auxquels furent inoculés 5 milligr. de ces microbes, nous trouvons au 2e jour, encore un grand nombre de microbes, mais, fait intéressant, sur les coupes du cobaye 164 réinoculé avec la même quantité de bacilles et opéré 1 jour plus tard, les amas de germes sont beaucoup plus rares ; tout se passe, en un mot, comme s'il y avait sur place une véritable destruction des bacilles réinoculés.

Nous retrouvons là un fait absolument analogue à ce que nous avions déjà constaté en étudiant les réinfections péritonéales. D'ailleurs cette destruction bacillaire, cette lyse, nous pouvons la voir presque se faire sous nos yeux en certains points de nos préparations. Sur les coupes des lésions de réinoculation, en effet, et seulement sur elles, les bacilles que l'on peut encore colorer apparaissent avec un aspect très spécial. Ils sont groupés en amas, souvent phagocytés par une grande cellule mononucléaire ; ils ont presque perdu leur acido-résistance, et se présentent comme une véritable poussière de bacilles, colorée en brun-violet. Nous avons retrouvé souvent cet aspect ; sur des coupes, des détails de cette nature sont toujours

délicats à interpréter et nous n'aurions guère osé en faire état, si nous n'avions été frappés de la ressemblance de ces figures avec des figures de lyse bacillaire absolument analogues que nous avons observées bien souvent et fait représenter dans les épanchements péritonéaux déterminés par des réinoculations de bacilles de Koch. Fait particulier, dans les escarres ou dans les croûtes qui se détachent, nous n'avons jamais pu qu'une fois (cobaye 166) mettre en évidence des bacilles, encore ceux-ci présentaient-ils au milieu des éléments nécrosés du derme, et au plus haut degré, cet aspect fragmentaire et pulvérulent que nous avons signalé plus haut. Il semble donc bien que si le phénomène de Koch se traduit en définitive par une ulcération qui n'évolue pas en chancre, ce n'est pas parce que les bacilles ont été éliminés dans l'escarre sans pouvoir se greffer, mais bien parce qu'ils ont été, durant l'évolution des lésions, détruits sur place par une lyse extrêmement intense (1).

(1) Dans un article très intéressant paru dans les *Beiträge zur Kl. der Tub.*, t. XVII, p. 39, Helmholz et Toyofuku (48) étudient les lésions histologiques précoces de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye. Ils ont surtout en vue la primo-inoculation sous-cutanée de quantités massives de bacilles tuberculeux.

Dans quelques rares observations, ils étudient aussi l'histologie de la lésion sous-cutanée de réinoculation (Cobaye 218, p. 48. Cobaye 211, p. 49).

Ils trouvent, comme nous-mêmes, que la lésion consécutive à la réinoculation sous-cutanée de 0 milligr. 5 a un caractère extrêmement banal ; qu'elle se distingue surtout quantitativement de la lésion de première inoculation ; mais dans ces deux observations, ils signalent que les bacilles sont : « tout à fait isolés » et « tout à fait rares. »

Dans toutes les autres observations de primo inoculation, les auteurs mentionnent au contraire qu'à l'examen histologique, les bacilles sont « nombreux » souvent « extrêmement nombreux, groupés en amas ».

Il y a donc là un contraste frappant entre les lésions de première et de seconde inoculation.

Chose curieuse, les auteurs semblent n'avoir attaché aucune importance à ce fait, pourtant digne d'être signalé.

Dans un mémoire paru après la rédaction de ce travail, MM. Bezançon

Biopsie de quelques lésions de réinoculation (1)
Phénomène de Koch

PREMIER JOUR

Cobaye 203. — Epithélium aminci réduit à 2 ou 3 assises cellulaires. Infiltration marquée du derme et de l'hypoderme : *Derme*. Les faisceaux conjonctifs sont dissociés par des infiltrations cellulaires qui, au petit grossissement, apparaissent déjà comme des polynucléaires.

Hypoderme — Enorme infiltration ; lacs de substance séro-albumineuse teinte en rose par les réactifs ; les cellules constituent en certains points des nappes diffuses qui dissocient les pelotons graisseux de l'hypoderme. Au-dessous, infiltration également très marquée du tissu conjonctif inter-fasciculaire de la paroi musculaire.

A un plus fort grossissement. — Les cellules qui infiltrent le derme sont presque exclusivement des polynucléaires pycnotiques ; de très nombreux globules rouges se voient aussi dans les mailles du derme ; çà et là quelques rares éosinophiles Les capillaires gorgés de globules rouges ont un endothélium boursouflé ; la marginatiôn des leucocytes est des plus nettes.

Les cellules fixes du conjonctif sont en réaction moyenne.

Dans l'hypoderme. — Même infiltration polynucléaire, avec çà et là des hémorragies diffuses ; grosse réaction des cellules fixes

et de Serbonnes reprennant leurs intéressantes études sur la superinfection tuberculeuse du cobaye, étudient rapidement l'histologie de la lésion cutanée allergique. Nous avons bien vu comme eux l'aspect trouble, flous de la plaque de nécrose dermique ; mais l'infiltration cellulaire qui leur semble un fait secondaire, nous a semble au contraire être la lésion primitive la plus précoce.

Ces auteurs n'ont retrouvé de bacilles de Koch que dans la zone nécrosée, « ces bacilles sont d'ailleurs en nombre assez astreint », nous disent-ils, sans plus.

Ils n'ont point comparé à ce point de vue, la lésion allergique avec la lésion de primo-inoculation.

(1) Les pièces ont été fixées dans le sublimé acétique et l'alcool. Nous nous sommes servis des colorations usuelles. Hématéine éosine orange, hématéine van Gieson et méthode de Dominici.

Les bacilles ont été colorés par la méthode de Ziehl-Neelssen.

du tissu conjonctif. L'exsudat séro-albumineux est lui aussi parsemé de globules rouges et de polynucléaires.

Au Ziehl. — On ne peut sur les coupes mettre en évidence aucun microbe.

Cobaye 211. — L'inoculation a certainement été faite dans les couches profondes du derme et dans l'hypoderme. Le derme paraît peu infiltré. On n'y voit que très peu de noyaux, mais ses éléments se colorent très mal et ont pris d'une façon diffuse les colorants acides. L'épithélium est complètement tombé, à l'exception d'une assise ou deux de cellules à peu près méconnaissables. Sur toute l'étendue de la coupe, l'hypoderme apparaît comme une épaisse traînée très foncée, constituée par d'énormes amas de polynucléaires pycnotiques apparaissant en certains points en état de caryolyse manifeste.

A l'intérieur de cette travée qui pénètre et dissocie par endroits les couches musculaires sous-jacentes, on voit de larges lacunes allongées, qui semblent amorcer le décollement et la chute des parties superficielles.

Au Ziehl. — Dans le derme, rien pour ainsi dire ne se colore, tout paraît nécrosé, et, fait particulier, le bleu met en évidence des quantités de germes d'infection secondaire.

Dans les couches profondes, les cellules sont bien colorées ; on ne peut mettre en évidence aucun bacille.

Cobaye 62. — Là encore, la lésion est surtout hypodermique, et l'inoculation a certainement été faite, en grande partie, sous la peau.

Au Ziehl. — Dans les mailles infiltrées de l'hypoderme, on ne peut pas mettre en évidence de bacilles de Koch.

DEUXIÈME JOUR (5 milligrammes de bacilles).

Cobaye 158. — Les lésions sont singulièrement avancées ; l'infiltration dermique et hypodermique est très prononcée ; elle est d'ailleurs toujours constituée presque exclusivement par des polynucléaires ; dans l'hypoderme, ces derniers tassés les uns sur les

autres forment une nappe continue qui sépare la couche musculaire, également infiltrée, du derme.

Des boyaux cellulaires formés surtout de polynucléaires sont logés dans les mailles élargies du derme, dont la charpente est profondément dissociée ; les faisceaux conjonctifs apparaissent tuméfiés ; les cellules fixes sont toutes revenues à l'éclat d'activité ; en certains points, les faisceaux conjonctifs entremêlés de filaments de fibrine, forment une couche dense, intensément colorée par l'éosine, et sur ce rouge on voit trancher des débris chromatiniens provenant de polynucléaires pycnotiques.

L'épithélium est profondément altéré ; il est presque partout desquamé ; le corps réticulaire est infiltré de polynucléaires enfermés dans un réseau fibrineux qui limite en haut la surface de la lésion.

Dans les endroits où l'épithélium est conservé, il n'est qu'à peine reconnaissable ; entre les cellules dont les noyaux sont à peine visibles, on aperçoit des polynucléaires pycnotiques. Dans le point où cet épithélium, profondément modifié, ne s'est pas encore séparé des plans sous-jacents, on voit des amas de polynucléaires le soulever en formant de véritables vésicules sous-épidermiques.

Au Ziehl. — Bacilles de Koch nombreux phagocytés pour la plupart et surtout par les polynucléaires.

Les bacilles sont cependant moins nombreux que sur la coupe 166 et 198.

Il est très difficile, à cause de l'épaisseur de la coupe, de se rendre compte de leur état. Ils semblent être tous bien acido-résistants ; certains libres ou phagocytés paraissent cependant anormalement courts, et ressemblent plus à des cocci qu'à des bacilles de Koch.

On ne voit pas sur cette coupe de nappes bacillaires diffuses.

Cobaye 166. — *Au Ziehl.* — On observe encore de nombreux bacilles de Koch.

Ils existent dans les couches profondes du derme et dans l'hypoderme. Ils sont presque tous phagocytés par des polynucléaires dont les noyaux apparaissent plus ou moins pycnotiques.

En certains points les cellules apparaissent extrêmement mal colorées ; les noyaux étant à peine reconnaissables.

Des masses de microbes également très mal colorées et assez indistinctes existent au voisinage de ces zones, Il semble qu'il n'y ait plus là qu'une poussière de microbes.

TROISIÈME JOUR

Cobaye 164. — L'épiderme est tombé sur toute la longueur de la coupe.

Les follicules pileux sont devenus méconnaissables, et en certains points, les mailles du derme sont indistinctes, tassées les unes contre les autres, prenant d'une façon brutale les colorants acides, contenant entre leurs couches serrées, des débris chromatiques et quelques cellules fixes étoilées, à peine reconnaissables.

A la limite de la lésion, le revêtement épidermique apparaît avec ses caractères normaux ; il est œdématié ; ses faisceaux tuméfiés et gonflés étant séparés par des traînées de polynucléaires qui en soulignent les contours.

On distingue très nettement sur cette coupe le sillon d'élimination de l'escarre dermique. Celle-ci se détache en effet, par clivage, du plan sous-jacent qui est l'hypoderme bourré de polynucléaires, séparés de place en place par des traînées séro-albumineuses, colorées en rose par les réactifs.

Cet infiltrat leucocytaire pénètre à travers les fibres de la couche musculaire sous-jacente profondément dissociées.

Au Ziehl. — On ne voit de bacilles que dans les couches profondes ; on n'en voit pas sur les parties qui sont en train de se détacher ; ces bacilles sont phagocytés par les polynucléaires ; ils sont nettement colorés en rouge ; mais leurs amas sont très rares ; il faut chercher longtemps avant d'en reconnaître quelques-uns.

Sur la coupe d'un fragment de l'escarre prélevé le lendemain, on ne voit aucun microbe ; aucun microbe non plus sur la couche des polynucléaires qui remplit l'hypoderme mis à nu.

Les recherches prolongées parviennent pourtant à mettre en évidence quelques figures analogues à celles que nous avons sou-

vent vues, de poussière de bacilles, incluse dans une grande cellule mononucléaire et faiblement colorée en violet.

Cobaye 211. — Là encore, la réaction maxima s'est faite dans l'hypoderme. Le derme lui-même est moyennement infiltré par endroits, il est déjà manifestement nécrosé.

L'épithélium est presque partout tombé.

L'hypoderme est occupé par un énorme amas de polynucléaires qui le disloque en s'infiltrant plus ou moins dans les couches voisines du derme et de la musculature abdominale.

En dehors de ces nappes de polynucléaires, le tissu conjonctif de l'hypoderme est en réaction manifeste : les noyaux sont très nombreux ; les cellules tuméfiées, en train, pour la plupart, de se mobiliser. Beaucoup se sont transformées en grands macrophages ; par endroits on voit de grands plasmodes multinucléés. Les capillaires ont un endothélium tuméfié, certains sont oblitérés par les cellules desquamées.

Les recherches les plus patientes ne peuvent mettre en évidence, dans cet ensemble, que de rares microbes : on n'en voit guère que dans une plage nécrosée de hypoderme, où sur un fond bleu, apparaissent avec des contours cellulaires à peine distincts, des débris chromatiques plus ou moins volumineux.

Ces microbes apparaissent à ce niveau tassés en petits amas ; jamais leur aspect pulvérulent ne nous a paru aussi net.

Cobaye 124. — Même aspect exactement que sur la coupe *128*.

L'épihélium est tombé ; tout le derme paraît nécrosé et l'hypoderme est infiltré sur toute l'étendue de la préparation par une couche dense de polynucléaires qui commence à se cliver.

Au Ziehl. — Cette couche de polynucléaires contient quelques bacilles, groupés par place en amas assez mal colorés et présentant en certains points un aspect pulvérulent très net.

QUATRIÈME JOUR

Cobaye 128. — Constatations analogues à celles que nous avons pu faire plusieurs fois déjà. Les coupes permettent de recon-

naître dans les zones voisines de la lésion, l'épiderme à peu près normal recouvrant un derme moyennement œdématié et discrètement infiltré de polynucléaires : *au niveau de la lésion*, l'épiderme est tombé ; les couches superficielles du derme apparaissent avec leur aspect spécial : les faisceaux conjonctifs sont tassés, entremêlés de faisceaux fibrineux et de débris nucléaires ; les follicules pilo-sébacés sont peu reconnaissables ; les noyaux se colorent mal ; l'ensemble prend vivement la couleur rouge. Dans les couches profondes du derme et dans l'hypoderme, infiltration de polynucléaires.

Au Ziehl. — On ne peut voir aucun bacille de Koch.

CINQUIÈME JOUR

Cobaye 91 — Sur les coupes, on aperçoit la croûte en train de se détacher ; elle se soulève par un de ses bords ; au-dessous d'elle, un sillon d'élimination la sépare de l'hypoderme très infiltré de polynucléaires.

La croûte semble intéresser toute l'épaisseur du derme ; l'épiderme a disparu ; elle prend intensément les colorants, et ses éléments sont tellement tassés les uns contre les autres qu'il est difficile de préciser exactement leur nature ; les faisceaux conjonctifs sont entremêlés de faisceaux de fibrine qui obstruent les mailles du derme et emprisonnent de nombreux débris nucléaires étoilés ou sphériques à peine reconnaissables. On aperçoit par place de nombreux polynucléaires pycnotiques.

Les lésions hypodermiques consistent surtout en une grosse infiltration séro-leucocytaire ; cette dernière se prolonge dans le voisinage, là où le derme est peu altéré.

Dans la croûte qui va se détacher, on ne peut mettre en évidence *aucun microbe* ; on n'en voit pas non plus d'ailleurs dans l'hypoderme.

SEPTIÈME JOUR

Cobaye 42. — Au voisinage de la lésion, l'épithélium est conservé ; le derme paraît légèrement œdématié et infiltré.

Au niveau de la lésion il est presque tout entier mortifié ; ses différents éléments sont méconnaissables et il est en train de s'éliminer ; il présente, d'ailleurs, un aspect absolument analogue à celui qui a été signalé sur les coupes du cobaye 91.

L'hypoderme sous-jacent présente des lésions d'infiltration manifeste mais d'un type un peu spécial.

Les cellules fixes du tissu conjonctif sont en réaction évidente, beaucoup se sont déjà mobilisées et d'une manière générale ce sont les éléments mononucléaires qui dominent dans les nodules d'infiltration, souvent groupés autour des capillaires dilatés.

On voit aussi de nombreux globules rouges épars dans les mailles de l'hypoderme ainsi que d'assez nombreux plasmazellen.

Au Ziehl. — On ne peut pas colorer de bacilles dans la croûte en train de se détacher ; dans les parties superficielles de l'hypoderme seulement, des recherches patientes mettent en évidence de rares amas de bacilles très altérés phagocytés dans un mononucléaire et apparaissant sous forme d'une fine poussière colorée en brun violet par le Ziehl.

Cobaye 41. — Sur les coupes, l'escarre est en partie détachée. L'hypoderme présente les mêmes caractères, à quelques différences près, que celui du cobaye 42.

Les polynucléaires pycnotiques y sont cependant plus nombreux, parsemant des traînées séro-albumineuses rosées, emprisonnées dans les mailles hypodermiques.

Le Ziehl ne peut mettre en évidence aucun bacille de Koch.

HUITIÈME JOUR

Cobaye 703. — Les parties superficielles du derme sont nécrosés. On ne voit que des débris de poils dans les follicules pilosébacés, méconnaissables.

La partie profonde du derme et l'hypoderme sont infiltrés de polynucléaires.

D'autre part, les travées de l'hypoderme sont en réaction manifeste, leurs noyaux sont multipliés ; beaucoup de cellules ont évolué en macrophages.

Le Ziehl ne peut mettre en évidence aucun bacille de Koch.

Biopsie des lésions des 3e et 4e inoculations (Phénomène de Koch et abcès caséeux).

Cobaye 91. — Lésion absolument typique. Dans les parties voisines de la lésion, l'épiderme est relativement peu lésé, le derme présente une infiltration énorme. Les faisceaux sont tuméfiés, leur fibrillation apparaît très nette. Les cellules conjonctives ont un noyau vésiculeux, un protoplasme basophile bien dessiné ; elles sont en état d'activité manifeste. A mesure qu'on se rapproche de la lésion, l'infiltration par les polynucléaires est de plus en plus manifeste, en même temps les cellules conjonctives se mobilisent et prennent l'aspect de grands mononucléaires.

Au niveau de la lésion, l'infiltration dermique profonde et hypodermique est à son maximum. Les couches superficielles du derme ont pris l'aspect d'escarre typique ; à la limite de la coupe, cette croûte escharifiée s'est détachée, se soulevant au-dessus d'un véritable lit de polynucléaires à noyaux extrêmement pycnotiques, s'enfonçant dans les plans sous-jacents et dissociant les couches musculaires. Au Ziehl, on ne peut colorer de bacilles de Koch.

Cobaye 129. — Infiltration modérée du derme, l'épiderme est aminci et par place desquamé.

De nombreux globules rouges sont épars, avec des polynucléaires dans la trame du derme.

Dans l'hypoderme, on note une infiltration séro-leucocytaire diffuse.

Il y a, mêlés aux polynucléaires, de nombreux globules rouges extravasés.

Au Ziehl. — On ne peut mettre en évidence de bacilles de Koch.

Cobaye 163. — Même constatation exactement que pour la coupe 129.

Au Ziehl. — On ne voit pas de bacilles de Koch.

Cobaye 137. — Escarre dermique en train de se détacher, clivant en deux le plan du derme, et laissant au-dessous d'elle une ulcération dont les couches superficielles sont bourrées de polynu-

cléaires, qui forment une assise continue et infiltrant largement les plans sous-jacents. Au Ziehl, on voit encore quelques bacilles de Koch phagocytés.

Cobaye 166. — Toutes les parties superficielles du derme sont profondément nécrosées et à peine colorables. L'infiltration par les polynucléaires est extrêmement intense dans tout l'hypoderme et dans la musculeuse.

Dans les masses, à peines colorées, qui restent comme vestiges de l'architecture du derme et de l'hypoderme, le Ziehl met en évidence une fine poussière rouge constituée par des bacilles de Koch très difficilement reconnaissables.

Cobaye 72 — Derme et épiderme intacts et moyennement infiltrés.

La coupe n'intéresse que la partie toute superficielle d'un abcès hypodermique à polynucléaires.

Au Ziehl. — Les bacilles apparaissent par amas d'éléments libres. La phagocytose est peu intense, le nombre des bacilles semble moindre que sur les coupes du cobaye témoin 76. On en reconnaît cependant des groupements assez nombreux.

Cobaye 68. — Il s'agit là aussi d'un abcès hypodermique qui, au Ziehl, paraît assez peu riche en bacilles.

Biopsie des lésions cutanées de première inoculation.

PREMIER JOUR

Cobaye 89 (témoin de 38). — Derme et épiderme paraissent intacts ; évidemment la majorité du nodule est restée attachée à l'hypoderme. On n'en aperçoit que la partie la plus superficielle, formée par des traînées agglomérées de polynucléaires, collées aux faisceaux conjonctifs les plus profonds du derme.

Au Ziehl. — Dans les traînées de polynucléaires, apparaissent des bacilles de Koch en amas tassés, très nombreux, phagocytés, bien rouges, et ayant nettement gardé leur forme et leur aspect bacillaires.

Cobaye 202. — Epithélium net, non altéré ; follicules pilo-sébacés intacts ; quelques rares polynucléaires dans les mailles du derme ; dans l'hypoderme quelques vaisseaux dilatés, quelques traînées de polynucléaires, quelques gouttelettes séreuses colorées en rose par les réactifs.

Ce sont les mêmes lésions que sur la coupe 203 mais à un degré bien moindre.

Au Ziehl. — On aperçoit dans l'hypoderme de très nombreux bacilles de Koch ; ces derniers apparaissent pour la plupart phagocytés par des polynucléaires ; dans certains amas leucocytaires, chaque cellule blanche est littéralement bourrée de bacilles bien colorés en rouge vif ; on voit aussi des amas de bacilles libres, formant des masses volumineuses, des paquets rouge sombre.

Cobaye 98. — L'épithélium paraît intact. Dans les couches superficielles du derme, on ne note qu'une infiltration très discrète de noyaux dessinant les mailles du derme.

Sur toute l'étendue de la coupe, la partie profonde du derme apparaît dilacérée ; vraisemblablement, cette dilacération répond au trajet de l'aiguille.

Cette fissure est en partie cloisonnée et remplie par des amas de polynucléaires infiltrant les travées du tissu cellulo-graisseux de l'hypoderme. A la partie extrême de cette fissure, on aperçoit un abcès miliaire, constitué exclusivement par des polynucléaires

Au Ziehl. — On constate une énorme quantité de bacilles de Koch, qui partout apparaissent bien colorés et sont en certains points répartis en véritables plages diffuses.

La phagocytose apparaît intense et surtout faite par les polynucléaires.

CINQUIÈME JOUR

Cobaye 171. — (témoin de 591). — L'épiderme est conservé, le derme moyennement infiltré.

Gros abcès à polynucléaires ayant déjà aminci le derme à travers lequel il est déjà en train de se faire jour, en fusant le long d'un vaisseau.

Très nombreux microbes normaux et intacts phagocytés par les polynucléaires et par les cellules fixes du tissu conjonctif.

SEPTIÈME JOUR

Cobaye 72. — L'épiderme et ses dépendances sont intacts. Les parties superficielles du derme peu altérées ; on voit à la partie profonde du derme et se prolongeant dans l'hypoderme, une nappe diffuse d'infiltration cellulaire, surtout constituée par des polynucléaires, qui apparaissent littéralement bourrées de bacilles intacts. Ces bacilles sont si nombreux, qu'ils forment au petit grossissement, une véritable nappe rouge.

On en voit également qui infiltrent les travées conjonctives de l'hypoderme, dont les cellules sont en réaction phagocytaire manifeste.

Cobaye 76. — Absolument identique à 72, le nombre des bacilles est cependant un peu moins grand.

D. — Inoculations comparatives faites à des cobayes neufs, avec des lésions cutanées de primo-infection et des lésions cutanées allergiques.

L'aspect si particulier que présentaient les microbes persistant dans les coupes que nous avions faites avec les lésions cutanées des cobayes allergiques, la rareté de ces microbes, leur absence même dans d'autres cas, tous ces faits nous donnaient à penser que vraisemblablement, au cours de l'évolution du phénomène de Koch, une énorme quantité de germes étaient détruits sur place. Il était, dès lors, intéressant de chercher si les fragments cutanés, dont l'examen microscopique permettait, au point de vue bactériologique des constatations si curieuses, ne

se montraient pas moins virulents pour le cobaye, que les nodules d'infection primitive prélevés aux cobayes témoins.

Nous avons donc, à plusieurs reprises, greffé sous la peau de l'abdomen de cobayes sains, des fragments cutanés, obtenus par biopsie de nodules d'infection primitive et de phénomènes de Koch ; toutes les fois que la chose a pu être possible, les inoculations étaient faites concurremment, de façon à nous permettre une étude comparative des résultats.

Nous procédions pour ces inoculations cutanées, d'une manière fort simple : après avoir choisi dans le morceau de peau que nous avions enlevé, les échantillons nécessaires à l'examen histologique, nous découpions, et de préférence en plein cœur de la lésion, un petit fragment cutané. Naturellement, ce prélèvement était fait avec les précautions de l'asepsie la plus rigoureuse.

Une boutonnière de 1/2 centimètre au plus était faite dans la peau épilée et aseptisée à la teinture d'iode du cobaye à inoculer, une sonde cannelée était enfoncée par cette boutonnière sous la peau, creusant un long tunnel dans lequel était insinué le greffon, après quoi la boutonnière cutanée était fermée par un point de suture.

1° *Toutes les fois que nous avons inoculé par cette technique des cobayes neufs avec des nodules de 1re inoculation, quel que fût l'âge de ces derniers, nous avons toujours déterminé une tuberculose* typique, tuberculose à grosses lésions locales, à marche souvent rapide ; il était d'ailleurs à prévoir que ce résultat dût être obtenu, la dose de bacilles que nous avions employée comme aussi les constatations bactériologiques faites sur les cou-

pes, ne laissaient à cet égard aucun doute. Il était évident que le fragment cutané inoculé contenait, sous des faibles dimensions, un nombre de bacilles encore considérable.

Ces épreuves, nous ne les avons pas multipliées, parce qu'elles étaient toutes identiques. Il était cependant indispensable d'en faire quelques-unes pour avoir un terme de comparaison.

Cobaye 152 (*Poids* : 300 gr.). — Inoculé le 9 *septembre* 1913, avec un fragment de peau prélevé au cobaye 142, 24 heures après une 1re inoculation cutanée de bacilles de Koch.

Le 24 *septembre* — Existence d'un chancre typique avec adénopathie correspondante.

L'animal *meurt* le 27 *septembre* avec des lésions de tuberculose viscérale déjà généralisée (semi granulique sur tous les viscères).

Cobaye 191 (*Poids* : 635 gr.). — Inoculé le 26 *septembre* avec un fragment cutané prélevé au cobaye 187 (1re inoculation, 7e jour).

L'inoculation est faite sous la peau de l'abdomen.

Le 10 *octobre*. - Nodule net, légère adénopathie.

Le 3 *novembre*. — Même état.

L'animal maigrit ; il *meurt* le 10 *décembre*, présentant un abcès caséeux de la paroi, une adénopathie inguinale similaire, et une tuberculose viscérale nette (foie, rate, poumons).

Cobaye 200 (*Poids* : 380 gr.). — Inoculé le 29 *octobre* 1913, avec un fragment cutané prélevé au cobaye 198, 48 heures après la première inoculation.

Le 13 *novembre*. — Nodule abdominal déjà ulcéré

Le 21 *novembre*. — L'animal meurt ; il présente un chancre abdominal typique, des adénopathies inguinales bilatérales ; à l'autopsie, on trouve de nombreux tubercules de la rate, quelques tubercules miliaires du poumon, des ganglions lombaires caséeux.

Cobaye 216 (*Poids* : 590 gr.). — Inoculé le 17 *novembre*, sous

la peau de l'abdomen avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 210, 72 heures après la première inoculation.

Le 27 *novembre*. — L'animal meurt. Il présente au niveau de son inoculation un gros nodule cutané

Cobaye 228. — Inoculé sous la peau de l'abdomen avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 212, 4 jours après la première inoculation (18 novembre).

Meurt le 8 *decembre*. — Présente un gros chancre abdominal et une volumineuse adénopathie inguinale (semi-miliaire des organes).

Cobaye 230 (*Poids* : 750 gr.). — Inoculé le 20 *novembre*, sous la peau de l'abdomen, avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 204, 6 jours après la première inoculation.

Meurt le 12 *décembre*, avec un chancre abdominal des ganglions caséeux bilatéraux, et une tuberculose viscérale déjà généralisée.

Cobaye 214 (*Poids* : 540 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen le 15 *novembre* avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 202, 24 heures après la première inoculation.

L'animal *meurt* le 25 *novembre* ; petit chancre, laissant sortir à la pression du pus caséeux ; pas encore d'adénopathie.

2° *Inoculations faites à des cobayes neufs avec des biopsies de réactions cutanées allergiques.*

A. — **Réactions aboutissant, après phénomènes aigus, faisant penser à un phénomène de Koch, à une fonte caséeuse.**

Dans les quatre cas où nous avons inoculé des fragments cutanés prélevés après réinoculation à des cobayes ayant fait cette réaction si particulière que nous avons signalée plus haut (réaction évidemment allergique, mais évolution rapide vers la fonte caséeuse), nous avons toujours obtenu une tuberculose prompte, et des plus nettes. Là encore, le fait ne nous surprenait pas,

les lésions cutanées prélevées sur ces animaux contenaient toujours de très nombreux bacilles.

Cobaye 98 (*Poids* : 465 gr.). — Inoculé le 1er *juillet* 1913, avec un fragment de peau prélevé au niveau d'une réinoculation au cobaye 59 (6e jour).

Le 8 *juillet*. — Petit abcès fistulisé.

Le 18. — Chancre lenticulaire, adénopathie inguinale droite.

Le 30. — Chancre abdominal typique, adénopathie inguinale bilatérale.

Cobaye 126 (*Poids* : 830 gr.). — Inoculé le 12 *juillet* 1913, sous la peau du ventre avec un fragment d'un nodule cutané prélevé par excision au cobaye 119.

Le 30 *juillet*. — Chancre typique, adénopathie bilatérale.

Meurt le 6 *septembre* 1913.

On note à l'autopsie, outre le chancre abdominal et les adénopathies caséeuses inguinale et lombaires, une tuberculose massive du foie, de la rate, des poumons, et une pleurésie séro-fibrineuse bilatérale.

Cobaye 137 (*Poids* : 515 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen le 24 *juillet* 1913, avec un fragment de biopsie de la peau du cobaye 75.

Apparition d'un nodule sous-cutané, puis chancre abdominal, et le 15 *septembre* l'animal, qui pèse 500 gr., présente un chancre tuberculeux de l'abdomen et deux gros groupes de ganglions inguinaux.

Ce cobaye nous a servi d'animal tuberculeux dans nos expériences de réinoculation.

Cobaye 153 (*Poids* : 740 gr.). — Inoculé sous la peau le 9 *septembre* 1913, avec un fragment de peau prélevé au cobaye 143, 24 heures après une réinoculation cutanée de bacilles bovins.

Le 24 *septembre*. — Apparition d'un chancre typique.

Le 9 *octobre*. — L'animal meurt, il présente un chancre abdominal, une volumineuse adénopathie inguinale bilatérale et des lésions de tuberculose viscérale, massives et généralisées.

B. — **Résultats fournis par l'inoculation de fragments de lésions cutanées allergiques typiques aboutissant à l'escarre.**

Les résultats fournis par ces inoculations ont été plus intéressants ; d'une manière générale, les fragments *des lésions cutanées allergiques se sont montrés peu ou très peu virulents pour les animaux auxquels on les inoculait.*

Dans 6 cas pourtant, l'inoculation de la lésion allergique provoqua une tuberculose banale, avec grosses lésions locales apparaissant dans les délais normaux. Deux des fragments cutanés qui tuberculisèrent ainsi le cobaye contenaient encore à l'examen microscopique des germes nombreux ; dans ces deux cas (cobaye 158 et 166), la lésion allergique avait été prélevée 48 heures après la réinoculation de 5 milligrammes de bacilles, quantité évidemment considérable.

Cobaye 201 (*Poids* : 415 gr.). — Inoculé le 30 octobre, sous la peau de l'abdomen, avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 166, 2 jours après la réinoculation.

Le 13 *novembre.* — Nodule abdominal.

Mort *le* 27 *novembre.* — Petit chancre avec pus caséeux ; pas encore de tuberculose viscérale ; petit ganglion non caséeux des aines.

Cobaye 215 (*Poids* : 440 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 203, 24 heures après la réinoculation.

Le 24 *décembre.* — L'animal présente un nodule abdominal gros comme un pois avec une adénopathie inguinale correspondante de même volume.

Cobaye 217 (*Poids* : 625 gr.). — Inoculé le 17 novembre sous

la peau de l'abdomen, avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 211 (abdomen), 72 heures après la réinoculation.

Le 24 *décembre*. — L'animal présente un chancre abdominal et une adénopathie inguinale correspondante.

Cobaye 223 (*Poids* : 320 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 207, 5 jours après la réinoculation (19 novembre).

Présente *le 24 décembre*, un chancre abdominal avec adénopathie inguinale correspondante.

Cobaye 199 (*Poids* : 410 gr.). — Inoculé le 29 octobre 1913, avec un fragment de peau prélevé au cobaye *158* 2 jours après la réinoculation.

Le 13 *novembre* 1913. - Nodule abdominal net.

Le 1er *décembre*. — Gros nodule avec volumineuse adénopathie correspondante.

Cobaye 229 (*Poids* : 570 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen, le 20 novembre, avec un fragment cutané prélevé par excision au cobaye 203 (thorax) 8 jours après la réinoculation.

Le 24 *décembre*. — L'animal présente un petit chancre abdominal.

Dans tous les autres cas, les résultats de l'inoculation des produits de biopsie nous ont fourni des données toutes différentes, et nous verrons là une analogie très frappante avec ce que nous a appris l'inoculation faite à des cobayes sains avec la sérosité péritonéale d'animaux ayant présenté le phénomène de Bail.

Nous avons vu que plusieurs fois, il est vrai, cette sérosité péritonéale n'avait pas tuberculisé les animaux inoculés. A la vérité, dans nos expériences faites dans ce sens avec la biopsie de réactions cutanées allergiques, nous n'avons vu qu'une fois l'animal inoculé demeurer strictement indemne.

Toutes les autres fois, nous avons assisté au développement d'une tuberculose extrêmement légère. Très souvent, il n'y avait pas de lésion locale, pas de chancre ; quelquefois, on constatait tout au plus un léger épaississement de la cicatrice laissée par l'inoculation. Dans d'autres cas, on sentait seulement un ganglion inguinal à peine augmenté de volume. Souvent enfin, on ne voyait aucune trace extérieure d'infection tuberculeuse chez ces animaux restant en excellente santé, gardant tout leur entrain et ne perdant pas de poids.

A l'autopsie de ces animaux, tués plusieurs mois après l'inoculation, on ne trouvait jamais de lésions de tuberculose généralisée. Quelquefois il y avait un petit ganglion inguinal en partie caséeux ; souvent les ganglions inguinaux semblaient normaux : ce n'était qu'en les coupant systématiquement qu'on pouvait découvrir dans l'un d'eux une granulation jaune grosse comme une tête d'épingle. Dans ces cas, l'infection tuberculeuse avait évidemment été aussi minime que possible, et ce fait est très frappant, si l'on songe que les fragments cutanés dont l'inoculation avait déterminé ces tuberculoses si discrètes avaient été prélevés à des animaux réinfectés avec des doses considérables de bacilles.

Plusieurs fois d'ailleurs, l'opposition était frappante entre ces tuberculoses lentes, atténuées au maximum, et les tuberculoses rapides et vite généralisées dues à la greffe des lésions cutanées de première inoculation.

Ces constatations confirmaient donc les conclusions que nous avaient suggérées l'examen bactériologique de nos coupes ; ce qui caractérisait avant tout la lésion allergique, c'était la destruction des bacilles disparais-

sant rapidement des lésions provoquées par la réinoculation.

Cobaye 227. — Inoculé le 18 novembre sous la peau avec un petit fragment cutané, prélevé par excision au *cobaye* 211, 4 jours après la réinoculation.

Meurt le 8 décembre. — Pas de chancre, un tout petit ganglion inguinal à centre caséeux. Pas d'autre lésion tuberculeuse.

Cobaye 174 (*Poids* : 410 gr.). — Inoculé le 29 septembre avec un petit fragment cutané prélevé au *cobaye* 91 5 jours après la réinoculation.

L'animal meurt *le* 21 *octobre* sans avoir perdu le poids.

Il ne présente qu'un tout *petit ganglion inguinal* avec une granulation caséeuse.

Cobaye 175 (*Poids* : 395 gr.). — Inoculé le 20 septembre sous la peau de l'abdomen avec un tout petit fragment de l'escarre de réinoculation prélevée par excision au cobaye 91 (5e jour).

Le 13 novembre seulement, on constate un tout petit nodule cutané et un petit ganglion inguinal.

Cobaye 176 (*Poids* : 400 gr.). — Inoculé sous la peau de l'abdomen le 26 septembre avec un tout petit fragment de l'escarre de réinoculation prélevée par excision au cobaye 91 (6e jour).

Il ne se développe aucun chancre.

L'animal est tué le 24 décembre 1913, en bon état ; il a maigri de 20 grammes depuis la date de l'inoculation. On ne trouve en tout et pour tout qu'un tubercule caséeux (gros comme un grain de millet) dans un ganglion inguinal gauche à peine augmenté de volume).

Cobaye 196 (*Poids* : 255 gr.). — Inoculé le 30 septembre avec un fragment de peau prélevé par excision 4 jours après la réinoculation au cobaye 128.

Le 18 octobre. — Tout petit ganglion dans l'aine gauche.

Le 13 novembre. — Adénopathie minime de l'aine gauche.

Le 24. — L'animal meurt presque 2 mois après l'inoculation et

ne présente, en tout et pour tout, qu'un ganglion caséeux de l'aine gauche.

Cobaye 189 (*Poids* : 320 gr.). — Inoculé sous la peau le 1er octobre avec un fragment cutané prélevé par excision sur le cobaye 129, 24 heures après la 2e réinoculation. L'animal reste en excellent état.

Il meurt le 21 novembre.

On ne trouve pas de chancre au point d'inoculation, aucun épaississement cutané, en tout et pour tout un tubercule caséeux au centre d'un ganglion inguinal droit à peine augmenté de volume.

L'animal est mort de broncho-pneumonie banale.

Cobaye 190 (*Poids* : 260 gr.). — Inoculé sous la peau le 3 octobre 1913, avec un fragment cutané, prélevé au cobaye 124 4 jours après la réinoculation.

Jusqu'au 13 novembre on ne note *absolument rien*.

L'animal meurt le 24 novembre 1913.

On ne trouve aucune trace de tuberculose ganglionnaire ou viscérale.

EXPÉRIENCES NON PERSONNELLES

Résultat des réinoculations cutanées avec de petites ou de très petites doses de bacilles.

Nos expériences ont été faites avec des doses massives ; elles nous ont permis d'affirmer, par la seule étude de la lésion locale, que chez les cobayes franchement allergiques, une immunité incontestable était liée à l'hypersensibilité.

Mais si nous avons pu reconnaître nettement chez nos animaux cette immunité locale, nons n'avons pas pu juger de leur immunité générale. La tuberculose initiale de nos cobayes réinoculés était en effet trop grave, et les enlevait trop tôt pour qu'il nous fût possible de juger des effets généraux de la réinfection.

Voici d'ailleurs des expériences de Römer (80 à 84), qui comblent cette lacune ; on sait avec quelle autorité le Pr de Marbourg s'est occupé de la réinfection tuberculeuse ; nous allons, dans les pages qui suivent, analyser quelques-uns de ses remarquables travaux dont on ne saurait méconnaître l'intérêt.

Dans une première série d'expériences (1), l'auteur étudie l'effet des réinoculations sous-cutanées de grosses doses de bacilles tuberculeux. Il prend deux lots de cobayes:

(1) *Beitr. z. Kl. der Tub.*, Bd 11, p. 112.

un lot de sains et un lot de tuberculeux. — Ces derniers ont été infectés 9 mois auparavant, avec une dose de 1/10 de milligr. de bacilles affaiblis ; la tuberculose qu'ont déchaînée ces bacilles est, on le voit, remarquablement chronique.

A tous ces cobayes, Römer inocule la même dose massive : 2 centigr. de bacilles sous la peau.

Les cobayes « neufs » meurent dans des délais variant entre 3 et 9 semaines, de granulie aiguë.

Les cobayes tuberculeux se comportent tout différemment : l'un d'eux meurt après 24 heures.

Les autres présentent tout d'abord des phénomènes graves (fièvre, amaigrissement), puis ils se rétablissent et se remettent à engraisser.

Ils ne succombent qu'après un délai de *7 à 9 mois*, *en même temps qu'un cobaye tuberculeux de la même origine*, qui n'avait pas été réinoculé et que l'on avait gardé comme témoin, pour juger des effets de la première inoculation.

Localement, la réinoculation a déterminé chez les animaux tuberculeux la formation d'une volumineuse induration, vite ramollie et abcédée, ayant dans la suite une tendance nette à régresser ; cette évolution de la lésion locale contrastait avec l'évolution de la lésion de première inoculation et traduisait une hypersensibilité évidente (1).

(1) Cette réaction répond exactement à celle que nous avons obtenue dans certains cas et que nous avons classée sous la rubrique : Réaction allergique caractérisée par un abcès caséeux à évolution rapide.

Remarquons qu'un de nos animaux (71) est mort en 48 heures, et qu'un des cobayes de Römer est mort en 24 heures, après une réinfection de 2 centigr., équivalente à celle que nous avions nous même pratiquée.

Cette hypersensibilité allait d'ailleurs de pair avec une immunité incontestable : les animaux réinoculés semblaient être morts de leur tuberculose de première inoculation seulement, et ils avaient, en tout cas, survécu 7 à 9 mois à une infection très sévère, qui tuait le témoin en 9 semaines au plus.

Römer insiste encore sur un point particulier : à l'autopsie des animaux réinoculés, les lésions tuberculeuses très étendues qu'ils présentaient, avaient une tendance très marquée à la formation de cavernes.

Voici enfin toute une série d'expériences du même auteur, qui ne sont pas d'un moindre intérêt.

Elles nous montrent clairement que les cobayes tuberculeux présentant une affection lente et chronique se montrent pleinement immuns à l'égard des réinfections sous-cutanées ou cutanées (badigeonnage de la peau scarifiée ou injections intra-dermique) faites avec de petites ou de très petites doses de bacilles. Ces expériences sont d'ailleurs à rapprocher d'expériences semblables de Courmont et Lesieur (30), qui arrivent à des résultats analogues.

Cette immunité est à la fois locale et générale : on en juge très aisément à la lecture des procès-verbaux de l'auteur, dont nous donnons un résumé succinct.

Cette immunité n'est acquise qu'au prix d'une tuberculose en activité ; elle est valable aussi bien à l'égard des réinfections exogènes, qu'à l'égard des réinfections endogènes (si du moins il est permis d'assimiler ces dernières aux réinfections faites par Römer sur ses animaux avec le produit du broyage d'un de leurs ganglions tuberculeux par exemple).

Voici comment Römer dispose ses expériences nombreuses et admirablement conduites (1).

Un certain nombre de cobayes sont inoculés sous la peau avec une culture de bacilles tuberculeux virulents.

Ces cobayes sont répartis en deux lots :

Le premier lot reçoit 1/1000 de milligramme.

Le second lot reçoit 1/10.000 de milligramme.

Chaque lot comprend lui-même des cobayes de différentes catégories :

a) Des cobayes vierges de tuberculose.

b) Des cobayes traités avec des bacilles tuberculeux morts.

c) Des cobayes traités avec des bacilles tuberculeux vivants, mais avirulents.

d) Des cobayes tuberculisés avec des bacilles virulents depuis des temps variables.

Les résultats furent les suivants :

Les animaux de la catégorie a) meurent après l'inoculation de bacilles tuberculeux (1/1000 milligr.) en 98 jours en moyenne de tuberculose miliaire généralisée.

Les animaux de la catégorie b) (animaux préparés avec des bacilles morts), n'ont présenté à l'égard de l'inoculation virulente aucune immunité apparente.

Les animaux de la catégorie c) (animaux préparés avec des bacilles vivants, mais avirulents), sont morts dans les mêmes délais que les animaux de la première catégorie et avec des altérations anatomiques identiques.

Les animaux de la catégorie d), au contraire (cobayes tuberculisés depuis un temps variable), se montrèrent

(1) *Beitr. z. Kl. der Tub.*, Bd., XIII, 1909, p. 2.

complètement immuns à l'égard de la plus faible réinfection (1/10.000 milligr.) ; à l'égard de la plus forte réinfection (1/1000 milligr.), ils se montrèrent notablement plus résistants que les cobayes des autres catégories. Les animaux tuberculisés depuis 1 an, montrèrent d'ailleurs une immunité particulièrement solide.

Voici, par exemple, résumé, le procès-verbal d'une de ces expériences :

Les cobayes tuberculeux réinoculés sont tuberculeux depuis 1 an. — Un de ces animaux sert de témoin ; il n'est pas réinoculé et meurt spontanément après 19 mois.

La dose de bacilles réinoculée aux 3 cobayes tuberculeux (1/1000 milligr.), tue le cobaye témoin en 98 jours (granulie généralisée).

Les tuberculeux résistent : 7 mois 1/2,
— — — 8 mois,
— — — 9 mois, avant de mourir.

La lésion locale causée par la réinoculation est à peu près nulle ; tout au plus note-t-on un léger épaississement du tissu conjonctif. La tuberculose viscérale n'est pas plus étendue que celle du cobaye témoin, qui n'a été infecté qu'une fois ; mais, ici encore, *on note une tendance très nette à la formation de cavernes.*

Les expériences donnent d'ailleurs des résultats absolument analogues avec des réinoculations 10 fois moins fortes.

Voici par exemple un type d'expérience (II[e] série, exp. 4).

Dose de la réinoculation : 1/10.000 milligr. tuberculose porcine (sous-cutanée).

Les cobayes neufs témoins succombent à une granulie généralisée en 134 jours en moyenne.

Les cobayes préparés avec des bacilles morts ou avirulents, ne présentent aucune immunité.

Au contraire, *les animaux tuberculeux depuis 4 mois se montrent à l'égard de cette nouvelle infection, absolument immuns.*

Localement, il n'apparaît aucune lésion.

Ils survivent 6 mois aux cobayes témoins de la première inoculation ; quand ils meurent, leur tuberculose n'est pas plus étendue que celle de ces derniers ; elle se caractérise encore nettement par une tendance aux formations cavitaires.

Enfin, dans un dernier mémoire (1), Römer étudie sur les cobayes l'effet de la réinfection de toutes petites doses de bacilles virulents.

Il se sert toujours de cobayes faiblement tuberculisés depuis plusieurs mois déjà et effectue ses réinoculations suivant deux modes différents : tantôt il utilise la voie cutanée, se contentant de badigeonner avec des émulsions bacillaires plus ou moins concentrées, une surface cutanée sacrifiée, — tantôt il injecte une quantité donnée d'une émulsion bacillaire soigneusement dosée dans l'épaisseur même du revêtement cutané.

Badigeonnant avec une émulsion bacillaire au : 1.000, des surfaces cutanées, scarifiées simultanément chez des cobayes sains et chez des cobayes tuberculeux, dont l'infection expérimentale date de 3 à 14 mois, il constate que les cobayes tuberculeux présentent une résistance marquée à l'égard de cette nouvelle infection virulente. L'immunité est chez la plupart des animaux en expé-

(1) *Beitr. z. Kl. der Tub.*, Bd. XVII, p. 289.

rience une immunité complète ; chez quelques autres, il ne se produit qu'une infection locale très faible et très retardée.

Des expériences semblables, faites avec des badigeonnages d'émulsion bacillaire au 10.000, donnent des résultats analogues, plus frappants peut-être (expérience 4).

Ce badigeonnage est fait simultanément sur 3 cobayes, tuberculeux depuis un temps variant entre 4 et 12 mois, et sur 10 cobayes témoins ; ces 10 cobayes neufs présentent tous une réaction locale typique et leur tuberculose évolue normalement dans les délais ordinaires.

Parmi les 3 tuberculeux, 2 meurent 18 et 25 jours après la réinfection ; il n'y a absolument aucune lésion locale, mais la mort rapide des animaux peut enlever à cette constatation de sa valeur. Le 3e cobaye résiste au contraire 228 jours après la seconde inoculation.

A sa mort, on ne constate qu'une simple cicatrice à la place de l'inoculation cutanée, et rien d'autre, à part quelques lésions tuberculeuses discrètes du poumon, dues évidemment à la première inoculation.

Des expériences *de réinoculations intra-cutanées* faites avec 1 : 1,000,000 de milligramme.

1 : 10,000,000 —

1 : 100,000,000 — donnent des résultats absolument analogues ; mais les doses de 1 : 10,000,000 de milligramme et 1 : 100,000,000 de milligramme sont vraiment trop petites pour que ces expériences soient démonstratives ; avec les races bacillaires employées, ces doses ne suffisent qu'à peine à tuberculiser un cobaye sain.

Les expériences faites avec 1 : 1,000,000 de milli-

gramme sont au contraire très démonstratives ; les cobayes tuberculeux présentent d'ordinaire à l'égard de ces doses faibles une immunité absolue.

Au contraire, des doses de 1 : 100,000 de milligramme de la culture employée sont déjà trop fortes pour être supportées sans réaction ; dans ces cas, l'augmentation de la résistance n'est plus du tout évidente ; la lésion locale semble cependant plus bénigne que dans les cas de première inoculation.

Dans le même mémoire, Römer recherche si les cobayes chroniquement tuberculeux dont il a montré clairement l'immunité contre de petites doses de bacilles sont également immuns contre les propres microbes qu'ils hébergent. A cet effet, prenant des cobayes tuberculeux, il leur inocule sous la peau le produit du broyage d'un ganglion caséeux prélevé sur l'un d'eux ; ces animaux ainsi réinoculés se montrent absolument immuns contre les effets de cette seconde infection qui pourtant tuberculise rapidement les cobayes témoins.

Toutes ces expériences dont on ne saurait méconnaître l'énorme intérêt nous montrent le phénomène de Koch sous un nouvel aspect ; elles nous le montrent uniquement sous la face immunité (1).

De plus, comme nous le disions au début de ce travail, les constatations de ce genre offrent aussi l'avantage « de nous rapprocher de la pathologie humaine ;

(1) Notons d'ailleurs que dans une courte nôte à la *Société de Biologie*, F. Arloing et Dufourt (1) se prononcent nettement en faveur de l'immunité générale des cobayes tuberculeux réinfectés. La réinfection, disent-ils, échoue en ce sens qu'elle ne détermine pas d'infection envahissante nouvelle.

en effet, les doses de 1/2, 1 milligramme et plus, sont pour des animaux aussi petits que les cobayes des doses réellement colossales. Jamais un sujet suberculeux ne se trouve exposé à des réinfections exogènes d'une telle importance... »

L'ALLERGIE TUBERCULEUSE

Lorsque Richet (74), au cours de ses études sur l'intoxication par l'actino-congestine eut découvert l'anaphylaxie et qu'il en eut fixé les lois; quand après lui, Arthus, Otto, Rosenau et Anderson eurent décrit l'anaphylaxie sérique du cobaye et du lapin, quand enfin, V. Pirquet et Schick (71), nous eurent fait connaître « la maladie du sérum », il apparut d'une manière évidente que la sensibilité des tuberculeux à la tuberculine devait dépendre elle aussi de l'anaphylaxie.

Dès sa première communication à la *Société de Biologie*, Ch. Richet énonçait déjà cette hypothèse.

Nous ne dirons pas ici en quoi consiste l'anaphylaxie, tant cette notion est aujourd'hui classique et familière à tout le monde; grâce à elle, un des caractères les plus troublants de la tuberculine devenait compréhensible; on saisissait pourquoi la tuberculine n'était un poison que pour le tuberculeux.

Tandis qu'un organisme indemne de tuberculose peut, on le sait, supporter des injections sous-cutanées de grosses doses de tuberculine sans en éprouver le moindre dommage (Hambürger (45) a ainsi injecté à une enfant absolument saine à cuti-réaction négative 1 gramme de tuberculine brute), un organisme tuberculisé est exposé à des accidents constants et d'une gravité variable quand

on lui injecte une quantité de tuberculine infiniment moins grande. Ces accidents peuvent être mortels si la dose est suffisante ; expérimentalement, le fait est facile à vérifier ; les désastres que causa ce « nouveau remède » appliqué lourdement dans les premiers jours d'enthousiasme ne montrèrent que trop nettement l'action déplorable qu'il avait sur l'organisme des bacillaires.

D'ailleurs, l'injection de tuberculine ne détermine pas seulement une réaction générale plus ou moins vive ; elle cause encore des phénomènes locaux au niveau des territoires tuberculeux (réaction de foyer) d'une part, au niveau de l'injection sous-cutanée elle-même d'autre part (1). (Stich-réaction d'Epstein-Escherich), elle produit en cet endroit un œdème inflammatoire souvent intense, très semblable en somme à la réaction locale qui survient après une seconde injection de sérum de cheval au lieu même de l'injection (phénomène d'Arthus).

Mais si la réaction tuberculinique se rapproche par ces caractères des autres réactions anaphylactiques, par d'autres côtés elle s'en écarte sensiblement.

En premier lieu, si la tuberculine n'est pas un poison pour un sujet sain, pas plus que le sérum de cheval n'est un poison pour le cobaye neuf, des injections répétées de tuberculine à un sujet sain devraient le sensibiliser comme une première injection de sérum sensibilise le cobaye. Or, il n'en est rien : autrement dit, et pour parler le langage de l'anaphylaxie, la tuberculine aurait seulement des propriétés « déchaînantes » elle n'aurait aucune propriété « préparante ».

(1) Cf. E. Rist (76).

Divers expérimentateurs ont pourtant réussi à anaphylactiser des animaux sains par des injections repétées de tuberculine ; mais d'autres plus nombreux n'y sont point parvenus, et d'ailleurs, quand la sensibilisation à la tuberculine est obtenue par des injections répétées, il faudrait démontrer qu'il ne s'agit pas simplement dans ces cas d'un foyer de tuberculose ainsi mis en évidence par ces sollicitations réitérées.

Un autre caractère différencie encore la réaction qui nous occupe des autres manifestations anaphylactiques ; celles-ci apparaissent pour ainsi dire immédiatement après l'injection déchaînante ; au contraire, les manifestations locales et générales se font toujours attendre plusieurs heures après l'injection de tuberculine.

Enfin, l'anaphylaxie à la tuberculine et l'anaphylaxie expérimentale demandent bien toutes deux une période d'incubation pour se développer ; mais tandis que l'anaphylaxie expérimentale atteint après une période déterminée un maximum fixe, puis décroît progressivement, l'anaphylaxie à la tuberculine est croissante avec l'ancienneté de l'infection.

En réalité, ces différences, si importantes soient-elles, ne suffisent pas pour nous permettre d'exclure les réactions à la tuberculine du cadre de l'anaphylaxie.

Ce cadre, en effet, doit être large, car le phénomème nitial décrit par Richet, l'anaphylaxie à l'actino-congestine et aux poisons de la même nature, obéit à des lois spéciales ; mais le grand mérite de Richet a été précisément de voir que le fait qu'il avait découvert avait une portée très générale ; qu'il y avait non pas une mais des anaphylaxies, variables suivant les substances

employées, variables suivant les animaux réactifs, mais que tous ces phénomènes si différents les uns des autres et si complexes qu'ils fussent dans leurs détails étaient cependant de même nature et régis par les mêmes grandes lois générales.

Les phénomènes consécutifs aux réinfections bacillaires dont nous avons donné plus haut quelques exemples et que nous aurons ici particulièrement en vue sont très proche parents des réactions tuberculiniques ; cela n'a d'ailleurs rien d'étonnant ; n'est-ce point précisément le phénomène de Koch qui conduisit à la découverte de la tuberculine ?

Les expériences que nous avons relatées et étudiées dans la première partie de ce travail, nous ont clairement montré que les effets de la réinfection faite avec des bacilles vivants sur des animaux convenablement choisis, étaient très différents suivant les doses de bacilles réinoculés ; employait-on, comme nous l'avons fait, des doses massives, on était frappé avant tout par l'hypersensibilité des animaux réinoculés ; ceux-ci présentaient des lésions cutanées que leur apparition soudaine, leur intensité, faisaient invinciblement rapprocher des manifestations anaphylactiques ; leur caractère promptement nécrotique même ne faisait qu'accentuer cette ressemblance ; nous savons, en effet, que fréquemment après des injections sériques répétées, le phénomène d'Arthus prend lui aussi l'aspect d'une nécrose banale.

Employait-on, au contraire, comme Römer, des doses de bacilles faibles ou même tout à fait minimes, c'était au contraire l'immunité des animaux réinoculés qui se

manifestait ; cette immunité était d'ailleurs, on s'en souvient, locale et générale ; les cobayes tuberculeux se montraient absolument insensibles à une agression bacillaire, capable pourtant de tuberculiser les témoins dans un délai rapide.

Mais, comme nous l'avons déjà longuement montré dans la première partie de ce travail, nos cobayes qui avaient présenté le phénomène de Koch, joignaient à l'hypersensibilité une immunité indéniable. Leur tuberculose initiale était souvent trop grave pour qu'ils pussent survivre très longtemps à leur dernière inoculation, plus ou moins tardive ; mais de cette seconde inoculation, ils guérissaient toujours, et si l'immunité générale était difficile à démontrer dans nos expériences, l'immunité locale était indéniable.

Hypersensibilité et immunité vont toujours de pair dans ces expériences de réinfection avec des bacilles vivants ; et c'est précisément l'un des caractères fondamentaux de l'anaphylaxie ; les chiens de Richet, quand ils ne succombaient pas rapidement au choc anaphylactique, guérissaient tout d'un coup et définitivement, alors que des chiens témoins ne supportaient point sans dommage la même dose de poison.

La coexistence de l'hypersensibilité et de l'immunité des cobayes tuberculeux aux réinfections bacillaires, ne peut pas être montrée d'une manière plus frappante que par les expériences de réinfection péritonéale, dont nous avons repris l'étude après Oskar Bail (8 et 9).

On connaît les remarquables travaux de cet auteur. D'après lui, lorsqu'on injecte dans le péritoine de cobayes tuberculeux une dose de bacilles frais équiva-

lente à *0 gr. 1*, ces animaux meurent toujours en quelques heures, présentant un épanchement péritonéal lymphocytaire ; c'est ce que l'auteur appelle « la mort aiguë ».

Au contraire des cobayes neufs, recevant dans le péritoine la même quantité formidable de bacilles, se comportent tout différemment ; ils ne présentent dans les premiers jours aucun phénomène clinique appréciable ; ce n'est que plusieurs semaines après l'infection qu'ils meurent de tuberculose généralisée.

Le liquide péritonéal exclusivement lymphocytaire des cobayes tuberculeux jouirait, d'après Bail, de propriétés toute spéciales ; mélangé à 0 gr. 1 de bacilles de Koch et injecté dans le péritoine d'un cobaye sain, il serait capable de produire, chez cet animal aussi, la mort aiguë, ce que ni les bacilles seuls, ni le liquide seul, ne seraient capables de réaliser.

Ce sont ces expériences, si intéressantes, comme on le voit, que nous avons reprises en collaboration avec MM. E. Rist et L. Kindberg (79).

Nous nous contenterons d'exposer ici brièvement les résultats que nous avons obtenus ; le lecteur trouvera dans un mémoire paru antérieurement dans les *Annales de Médecine*, un compte-rendu complet de toutes nos expériences ; nous ne saurions les exposer dans tous leurs détails ; qu'il nous suffise de dire que sur plusieurs points ces expériences ne nous ont pas permis d'être d'accord avec Bail, et qu'elles nous ont amené à une explication du phénomène très différente de celle qu'il propose.

Nous inoculions simultanément dans le péritoine de

cobayes sains et dans le péritoine de cobayes tuberculeux de grandes quantités de bacilles, 1 centigramme généralement (quantité 10 fois inférieure à celle dont se sert Bail, et qui nous avait paru vraiment excessive).

Nous prélevions à la pipette, heure par heure, quelques gouttes de l'épanchement péritonéal des animaux, de façon à suivre l'évolution du phénomène au double point de vue cytologique et bactériologique.

Nous notions enfin les réactions cliniques présentées par nos animaux.

Ces expériences, répétées un grand nombre de fois, nous ont toujours montré que les cobayes sains et les cobayes tuberculeux réagissaient d'une manière très différente à l'inoculation intrapéritonéale de ces doses de bacilles.

Chez les cobayes sains. — Les ponctions successives nous ont appris que le liquide bacillifère se résorbe rapidement ; dès trois heures après l'inoculation, il peut être impossible de prélever, au moyen d'une pipette capillaire, la moindre quantité de liquide, alors cependant qu'à une ponction antérieure le liquide facilement obtenu contient de nombreux bacilles et que le développement ultérieur d'une tuberculose péritonéale granulique démontre que le liquide n'a pas été injecté dans l'intestin.

Il ne se produit pas de péritonite aiguë, pas d'exsudation liquide inflammatoire, il semble que les bacilles soient sédimentés sur la surface de la séreuse ; les flocons fibrineux que l'on trouve çà et là dans les premières 24 heures en fourmillent. Le 3e jour, ces flocons adhèrent à la surface de la séreuse, leur structure est encore

simple : de la fibrine, des bacilles épars, quelques leucocytes. Dès le 10e jour, les granulations peuvent être constituées.

L'injection de l'émulsion bacillaire ne produit chez le cobaye neuf aucun symptôme morbide au début.

Les phénomènes de phagocytose, de macrophagie que nous avons observés, la constitution des granulations sur la séreuse ne troublent d'abord en aucune façon la santé de l'animal ; ce n'est que plus tard, au bout de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, qu'apparaîtra la cachexie. Nous n'insistons sur ce fait bien connu que parce que dans les expériences de réinoculation, les choses se passent tout différemment.

Au point de vue cytologique, la première inoculation est caractérisée invariablement par la succession des phénomènes suivants : envahissement du liquide par des polynucléaires au bout d'une heure environ ; phagocytose active des bacilles tuberculeux injectés, si bien qu'il ne reste plus ou presque plus de bacilles libres. Vers la 5e heure, en moyenne, apparaissent des macrophages qui reprennent les polynucléaires.

Les bacilles libres ou phagocytés, conservent toujours leur forme, leur colorabilité, leur acido résistance. Jamais nous n'avons observé de formes de lyse.

Les choses se passent tout différemment chez les cobayes tuberculeux.

Tout d'abord, et c'est le fait le plus frappant, tandis que les cobayes sains ne présentent immédiatement aucun phénomène morbide, les cobayes tuberculeux réinoculés présentent presque immédiatement des phénomènes généraux extrêmement graves.

9 de nos animaux, notamment, ont réagi à la réinfection par la « mort aiguë », telle que la définit Bail, c'est-à-dire qu'ils ont succombé dans un délai maximum de 10 heures.

Voici comment les choses se passent dans tous ces cas.

Dans les deux ou trois premières heures, le cobaye réinoculé dans le péritoine demeure immobile ; sa respiration s'accélère peu à peu, son poil se hérisse légèrement, puis sa tachypnée devient de la dypsnée ; vers la 4e ou 5e heure, l'animal s'agite et finit par être pris de mouvements convulsifs tout à fait particuliers ; il se dresse sur ses pattes antérieures pour s'incliner brusquement en fermant les yeux et en raidissant le train postérieur. Cette sorte de salut vertical se répète plusieurs fois, puis le cobaye ferme les yeux, vacille, tombe sur le flanc, s'immobilise et meurt avec des convulsions de la 5e à la 10e heure.

Les animaux morts dans ces conditions ont présenté de la manière la plus typique, le phénomène de la « mort aiguë » par réinfection tuberculeuse tel que Bail l'a décrit le premier. Le contraste entre la réinfection et la primo-inoculation est extrêmement frappant. La même dose de bacilles tuberculeux inoculée de la même manière produit chez le cobaye neuf une péritonite tuberculeuse qui ne se développe qu'après une période de latence, au cours de laquelle la santé n'est pas altérée, tandis que chez les cobayes déjà tuberculeux, *elle détermine aussitôt une péritonite hémorragique avec intoxication extrêmement grave, faisant périr l'animal dans un délai de 5 à 10 heures.*

Chez le cobaye neuf, le liquide injecté dans le péritoine se résorbe rapidement ; au bout de 3 à 4 heures, il a presque entièrement disparu. Chez le cobaye tuberculeux, au contraire, nous avons constamment trouvé à l'autopsie une quantité de liquide supérieure à celle que nous avons injectée, et ce liquide est toujours hémorragique.

Chez le cobaye neuf comme chez le cobaye tuberculeux, les bacilles de Koch restent d'abord libres, puis des polynucléaires apparaissent, qui les englobent.

Mais chez le cobaye neuf, ces polynucléaires sont à leur tour repris par des macrophages, alors que chez le cobaye tuberculeux, il n'y a pas intervention de macrophages. Enfin, et c'est là une constatation capitale, sur laquelle nous aurons à revenir ultérieurement, *les bacilles englobés par les phagocytes du cobaye neuf conservent leur forme, leur acido-résistance, toutes leurs propriétés tinctoriales, tandis que chez le cobaye tuberculeux, les bacilles s'altèrent rapidement, se colorent mal, semblent se résoudre en granulations et diminuent rapidement de nombre. Les polynucléaires eux-mêmes sont d'ailleurs vite altérés ;* dans les flocons fibrineux que l'on trouve à l'autopsie sur la surface des viscères abdominaux, il n'y a que des débris leucocytaires, où les noyaux seuls se reconnaissent.

Comme Bail, nous avons observé un certain nombre de cobayes tuberculeux, chez lesquels la réinoculation intrapéritonéale produisait la mort dans un délai un peu plus long (10 à 24 heures).

Bail fait entre ces délais de mort plus ou moins rapides une distinction, à laquelle il attache une grande importance, et qui ne nous paraît pas justifiée. Chez 10

animaux, en effet, les choses se sont passées exactement comme dans le groupe précédent de neuf expériences aux délais de mort près ; mêmes phénomènes cliniques d'hypersensibilité, même péritonite hémorragique à leucocytes polynucléaires, même diminution du nombre des bacilles, même altération de leur forme et de leur colorabilité, mêmes lésions leucocytaires, mêmes congestions des viscères.

D'ailleurs, exceptionnellement, la mort peut survenir plus tard encore, au bout de 30 à 48 heures, sans que les phénomènes soient différents. Nous avons observé deux cas semblables.

Mais la réinoculation intra-péritonéale aux doses employées dans les expériences ci-dessus, n'est pas nécessairement mortelle ; l'animal peut présenter tous les symptômes cliniques d'hypersensibilité que nous avons décrits et néanmoins rester en vie et se retrouver rapidement dans l'état de santé où il était avant la réinoculation. A plusieurs reprises, l'animal que nous avions laissé le soir couché sur le flanc, très dyspnéique, secoué de soubresauts, paraissant à l'agonie, était, à notre grande surprise, vivant le lendemain et souvent alerte.

Ces animaux qui survivent à la réinoculation, se comportent ensuite comme des cobayes tuberculeux abandonnés à eux-mêmes.

Lorsqu'ils succombent, l'autopsie ne montre que des lésions viscérales, dues à la diffusion de la tuberculose initiale. Elle ne permet de constater aucune lésion, due à la réinfection intra-péritonéale ; *la séreuse est intacte, on n'y voit pas de granulations tuberculeuses.*

Or, si durant la crise provoquée par la réinoculation,

on examine d'heure en heure le contenu péritonéal, on constate les mêmes réactions que nous avons décrites chez les cobayes qui succombent ; il se produit un exsudat liquide hémorragique à polynucléaires neutrophiles ; les bacilles sont phagocytés, puis ils se raréfient à l'intérieur des phagocytes. Mais au bout de 24 ou 48 heures, apparaissent de nombreux macrophages, qui s'emparent des débris de polynucléaires. Bientôt, une gouttelette à peine monte par capillarité dans la pipette, l'épanchement se résorbe.

Ainsi, quelle que soit l'issue de la réinfection intra-péritonéale, elle diffère toujours, et radicalement, de celle de la première infection intra-péritonéale.

Chez le cobaye tuberculeux, l'inoculation de bacilles tuberculeux dans le péritoine provoque toujours, aux doses que nous avons employées, et qui sont de 0 gr. 01 à 0 gr. 02, une péritonite hémorragique aiguë grave, qui est déjà constituée une ou deux heures après l'inoculation, et qui s'accompagne de phénomènes généraux toxiques. Quand cette péritonite est mortelle, elle tue en moins de 24 heures, souvent en moins de 8 heures. Si l'animal ne succombe pas, il se rétablit avec une rapidité presque égale. Il succombe plus tard à la généralisation de sa tuberculose de première inoculation ; *mais jamais on ne trouve de lésions tuberculeuses dans son péritoine.* Remarquons que chez le cobaye neuf, dix jours après inoculation intra-péritonéale de bacilles tuberculeux, on trouve déjà des granulations sur la séreuse. Au contraire, chez nos cobayes tuberculeux, le péritoine a été trouvé intact 14, 18, 37, 49, 70 jours après l'injection. La longue survie des animaux dont nous avons laissé évoluer

l'infection — après réinoculation — mérite aussi d'être signalée. La primo-inoculation intra-péritonéale de doses de cet ordre de grandeur, détermine une mort plus rapide.

Il y a là un frappant phénomène d'immunité, mais entre cette immunité si remarquable du cobaye tuberculeux à l'égard d'une dose relativement considérable de bacilles et l'hypersensibilité suraiguë et mortelle qu'il présente à l'égard de la même dose ou d'une dose sensiblement égale, il n'existe aucune différence essentielle.

Tout se passe comme si le bacille tuberculeux, *agent uniquement et fatalement infectieux et non toxique* pour le cobaye neuf, était par le cobaye tuberculeux, un agent uniquement toxique et nullement infectieux, devenu tout à fait incapable de se reproduire et de créer des lésions spécifiques. La primo-inoculation ne crée aucun symptôme d'empoisonnement, mais détermine une infection d'abord silencieuse et localisée, puis généralisée et incurable. La réinoculation cause une intoxication immédiate. Si la dose introduite est considérable (0 gr. 01) comme dans les expériences de Bail, le poison tue à coup sûr et en peu d'heures. Si elle est de l'ordre du centigramme, comme dans nos expériences, la mort n'est pas fatale ; l'animal peut guérir, et alors de l'action toxique il ne reste plus trace au bout de 24 à 48 heures.

Mais aucune infection tuberculeuse nouvelle n'est le résultat de cette réinoculation. La dose injectée est-elle plus petite encore, de l'ordre du milligramme, on n'assiste à aucun phénomène toxique cliniquement appréciable, mais il ne se produit non plus aucun phénomène infectieux.

Les expériences de réinoculation intra-péritonéale avec des doses de cet ordre, font voir d'une manière frappante le phénomène sur sa face immunitée.

L'organisme du cobaye est à ce point modifié par la tuberculose de primo-inoculation que la dose pourtant encore considérable relativement de deux milligr. de bacilles, est incapable de produire la moindre lésion tuberculeuse dans le péritoine. Les expériences de Bail éclairent au contraire le phénomène sur sa seule face hypersensibilisée ; les expériences à la dose de 0 gr. 01 le révèlent sous son double aspect, et cela simultanément chez le même animal, lorsque la réinfection produit une intoxication immédiate suivie de guérison et sans développement ultérieur de péritonite tuberculeuse. L'hypersensibilité et l'immunité co-existent donc chez le même animal à l'égard des bacilles tuberculeux. Elles ne sont, en réalité, que deux moments d'un même phénomène.

C'est encore l'hypersensibilité et l'immunité des cobayes tuberculeux que viennent démontrer les travaux déjà plusieurs fois cités de MM. Bezançon et H. de Serbonnes sur la réinfection pulmonaire. Les animaux tuberculeux auxquels on injecte une quantité massive de bacilles dans la trachée, présentent d'emblée une dyspnée considérable ; ils peuvent mourir dans les 24 heures ; on trouve alors à l'autopsie une congestion intense des capillaires pulmonaires et une alvéolite desquamative. Ils peuvent aussi résister, et dans ce cas, vivent en général plus longtemps que les animaux soumis à l'infection trachéale primitive.

Anatomiquement, l'immunité des cobayes réinoculés

se traduit par le caractère particulier des lésions pulmonaires ; on n'observe pas dans ces cas la caséification intense des lésions primitives, mais seulement des altérations d'alvéolite chronique et de pneumonie interstitielle.

L'hypersensibilité des animaux tuberculeux à une réinfection bacillaire peut être démontrée avec une grande évidence par les inoculations non plus intra-péritonéales, mais intra-veineuses.

Les expériences faites par Rist et Kindberg (78) sur des chiens tuberculeux, la montrent avec une grande netteté.

Tandis que des chiens neufs, recevant 10 milligrammes de bacilles tuberculeux dans les veines, supportent cette injection sans en éprouver de dommage immédiat, mais meurent de granulie dans un délai plus ou moins rapide, ne dépassant pas quelques semaines, deux chiens tuberculeux succombent à la réinoculation en 9 et 10 heures après avoir présenté une dyspnée et un affaiblissement progressifs.

Ces deux chiens tuberculeux, d'ailleurs spécialement examinés à ce point de vue, présentaient outre les lésions de leur tuberculose initiale, des lésions viscérales et notamment des lésions rénales extrêmement intenses ; ces lésions rénales, de caractère suraigu, consistaient en congestion diffuse, hémorragies multiples, nécrose cellulaire des tubuli. Elles traduisaient évidemment une intoxication brutale, cause de la mort rapide de ces animaux et présentaient un grand intérêt, quand on les rapprochait des lésions rénales suraiguës observées parfois à l'autopsie de malades morts de tuberculose pulmonaire chronique, après une poussée bacillémique terminale.

Ces expériences méritent d'ailleurs d'être rapprochées des expériences antérieures de Römer (80), étudiant les réactions du mouton tuberculeux aux réinfections intraveineuses expérimentales ; ces expériences montrent nettement l'immunité et l'hypersensibilité des animaux réinoculés.

Le mouton porteur d'une tuberculose sous-cutanée de première inoculation, tuberculose qui reste locale pendant longtemps et dont l'évolution est bénigne, est complètement immunisé contre l'injection intraveineuse d'une dose de bacilles tuberculeux équivalant à 2/10 de milligramme par 10 kilogrammes d'animal. Cette même dose tue régulièrement en deux mois l'animal neuf en produisant une tuberculose miliaire aiguë des poumons.

L'animal neuf ne commence à réagir qu'après une période d'incubation tout à fait silencieuse qui dure plusieurs jours. Au contraire, l'animal tuberculeux réagit aussitôt dans les premières 24 heures par une élévation de température ; mais la fièvre tombe rapidement et l'animal guérit, comme le démontrent l'évolution clinique et l'autopsie.

Si l'on porte la dose des bacilles injectés à 1 milligramme par 10 kilogrammes d'animal, ces réactions immédiates sont beaucoup plus vives ; la température dépasse 41° ; il existe une dyspnée intense. Néanmoins, sur trois moutons tuberculeux ainsi traités deux ont résisté, témoignant d'une immunité extrêmement solide. *Mais un troisième mouton a succombé en 2 jours ;* à l'autopsie, la cavité thoracique contient une abondante sérosité jaune claire ; les lobes supérieurs des poumons sont d'un rouge sombre, et à la coupe il s'écoule un

liquide rouge clair très écumeux. A l'examen histologique, œdème pulmonaire intense ; aucune altération tuberculeuse du poumon.

Ici l'hypersensibilité qui accompagne toujours l'immunité tuberculeuse, et qui chez les autres animaux ne s'est manifestée que par la réaction fébrile précoce a amené la mort brutale en 2 jours.

D'ailleurs, cette immunité et cette hypersensibilité à l'égard des réinfections de bacilles faites par voie intraveineuse étaient déjà connues depuis longtemps.

Le premier, von Behring (13) montra qu'il était possible en préparant des bœufs sains par des injections repétées de bacilles faiblement virulents, de son « bovo vaccin », de les immuniser contre des infections plus sévères de bacilles virulents ceux-là et tuant des animaux témoins en quelques semaines.

Nous reviendrons plus loin sur ces faits si importants ; qu'il nous suffise ici d'en retenir l'essentiel.

Des expériences très démonstratives sont citées dans ce sens par Römer ; quand on injecte par voie intraveineuse à des bœufs immunisés et à des bœufs témoins simultanément une dose élevée d'un bacille d'épreuve hautement virulent, dans les premiers jours qui suivent l'inoculation, les animaux témoins ne présentent aucune réaction ; les bœufs immunisés, au contraire, présentent des phénomènes alarmants ; fièvre élevée et abattement général, et cette réaction est souvent assez violente et assez inquiétante pour que la vie même de ces animaux paraisse en danger.

Mais après quelques jours, le tableau change : tandis que chez le bœuf immunisé les symptômes rétrocèdent

et que l'animal revient peu à peu à un état de santé tout à fait satisfaisant, chez l'animal témoin au contraire, apparait, après la période d'incubation plus ou moins longue que nous avons signalée, une fièvre progressivement ascendante se maintenant jusqu'à la mort de l'animal qui succombe après quelques semaines à une granulie typique. Römer, pour illustrer les faits qu'il cite, nous montre diverses feuilles de température absolument démonstratives.

On sait d'ailleurs que, comme les bovides immunisés, *les bovidés tuberculisés* expérimentalement ou spontanément, comme les brebis de Römer témoignent de la même résistance à l'égard des réinfections intraveineuses d'épreuve. Et des travaux sur lesquels nous reviendrons plus loin ont montré que l'immunité conférée à ces animaux par une tuberculose en activité n'était pas moins solide bien au contraire, que l'immunité vaccinale (Vallée, Finzi, Calmette et Guérin, Römer, etc.).

Tous ces faits plaident donc éloquemment dans le même sens ; mais si l'immunité des bœufs et des moutons tuberculeux est incontestable, l'immunité des cobayes déjà tuberculeux à l'égard d'une réinfection ne l'est pas moins. Et ce fait est très frappant quand on songe à l'extrême sensibilité de ces animaux pour le virus tuberculeux.

Nous ne nous expliquerons plus sur le paradoxe apparent qui existe chez ces animaux réinfectés par de grosses doses ; nous ne dirons plus comment dans ce cas l'hypersensibilité cache une immunité réelle.

Mais aussi bien quand on utilise des doses massives que lorsqu'on emploie comme Römer des doses

minimes de bacilles, le mot d' « immunité » contre la tuberculose peut paraître choquant et peu mérité par des animaux précisément condamnés à mourir fatalement de leur infection tuberculeuse. On est de plus habitué à considérer l'immunité comme quelque chose d'absolu, et certaines des expériences que nous avons rapportées nous ont montré le caractère relatif de l'immunité tuberculeuse.

Aussi bien le cadre de l'immunité demande-t-il à être élargi, et pour mettre tout le monde d'accord, surtout quand il s'agit de tuberculose, vaut-il mieux parler avec von Pirquet d' « allergie ». L'organisme tuberculeux réagit « autrement » à une nouvelle infection, et l'on peut ajouter que cette réaction nouvelle témoigne assurément d'une résistance plus solide.

On connaît les admirables travaux de von Pirquet (70, 72) qui l'ont amené à la découverte de cette notion si féconde ; nous ne voulons pas rétracer ici l'histoire de l'allergie vaccinale. Nous rappellerons seulement que les travaux de von Pirquet, ont démontré d'une façon très élégante que cet état d' « allergie » répondait à une modification *chronologique*, *quantitative et qualitative* des réactions locales à une revaccination. Ce sont précisément ces modifications chronologiques, quantitatives et qualitatives qui caractérisent l'évolution du phénomène de Koch, comme celle de tous les autres phénomènes consécutifs aux réinfections de bacilles à un organisme tuberculeux. Nous n'y reviendrons pas ici.

On sait que von Pirquet explique l' « allergie » par la présence dans l'organisme réinoculé d'anticorps spécifiques. Ces anticorps n'existent pas avant la première

inoculation ; ils mettent quelque temps à apparaître après celle-ci, et c'est précisément à cette élaboration silencieuse qu'est due la période d'incubation, caractéristique que de la primo-vaccination ; c'est à la lutte des anticorps eux-mêmes avec le virus que sont dues les manifestations cliniques. Cette théorie trouvait d'ailleurs son éclatante confirmation dans les travaux déjà anciens de Béclère, Chambon et Saint-Yves Ménard (15) décelant dans le sérum des sujets vaccinés des substances neutralisantes par le virus vaccinal, substances n'apparaissant que vers le 11e jour au point précisément où le processus vaccinal est à son acmé (1).

Quand on pratique la revaccination, l'organisme peut ne plus contenir d'anticorps ; mais il a gardé de la première vaccination « un souvenir humoral » (Richet, 73). Grâce à ce souvenir, il fabriquera de nouveaux anticorps avec plus de rapidité, et c'est ce qui nous explique la réaction précoce, légère, avortée qui caractérise précisément la lésion de revaccination.

On sait que c'est en partant de ces données que von Pirquet découvrit la cuti-réaction à la tuberculine qu'il attribuait elle aussi à une action locale des anticorps tuberculeux entrant en conflit avec la tuberculine déposée sur les téguments scarifiés. C'est également ce conflit qui serait responsable des réactions tuberculiniques générales.

Etant donné la parenté étroite qui unit les réactions locales et générales à la tuberculine et les réactions

(1) Voir aussi les travaux de Gastinel (36) : *Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole.* Thèse de Paris. Steinheil, 1913.

locales et générales aux réinfections bacillaires, il était logique d'attribuer ces dernières, elles aussi, au jeu des anticorps tuberculeux.

On connaît les théories si séduisantes de Nicolle (65). Pour lui, l'organisme produirait contre toutes les variétés d'antigènes deux sortes d'anticorps : des coagulines et des lysines : suivant que l'organisme produirait en excès l'une ou l'autre de ces substances, les effets seraient différents vis-à-vis d'une nouvelle introduction d'antigène ; la production prédominante de coaguline correspondrait à l'état d'immunité ; la production prédominante de lysine expliquerait au contraire l'état d'hypersensibilité ou anaphylaxie.

Cette opinion de Nicolle est d'ailleurs très voisine de celle de Wolff Eisner (91). Cet auteur, auquel nous devons l'ophtalmo-réaction, croit que la réaction à la tuberculine est due à l'action d'anticorps lytiques. Ces anticorps seraient formés dans l'organisme tuberculeux et précisément sous l'influence de l'infection tuberculeuse. Ce seraient avant tout des « bactériolysines », car pour Wolff Eisner, la tuberculine est un poison bactérien, une endotoxine, elle est attachée aux fragments de corps bacillaires toujours en suspension dans le liquide glycériné. Quand on injecte de la tuberculine dans l'organisme sensibilisé par une infection tuberculeuse, ces bactériolysines entrent en jeu ; les fragments de corps bacillaires sont détruits, et cette destruction met en liberté le principe toxique, cause de la réaction locale et générale.

C'est dire que, pour Wolff Eisner, les réactions de l'organisme tuberculeux à la tuberculine et aux bacilles eux-mêmes, ne sont qu'une seule et même chose.

En réalité, il ne semble pas qu'il en soit ainsi, ces 2 réactions sont évidemment de même nature, mais elles ne sont pas identiques ; de multiples faits nous le démontrent (1).

Mais, s'il n'est pas possible d'identifier les réactions à la tuberculine et les réactions aux réinfections bacillaires, les expériences que nous avons rapportées dans la première partie de ce travail, sur les réinfections cutanées, celles que nous avons brièvement résumées et qui concernent les réinfections péritonéales, semblent bien nous montrer qu'une part importante revient dans la réaction allergique aux processus bactériolytiques.

Nous ne reviendrons point sur ce que nous a montré l'examen des fragments cutanés prélevés aux cobayes ayant présenté des phénomènes de Koch et sur les résultats que nous ont donnés les inoculations à des cobayes sains des dits fragments cutanés ; cependant, des résultats contradictoires obtenus par Römer, méritent une analyse un peu précise.

(1) Un bovidé tuberculeux peut parfaitement, par exemple, être très sensible à une réinfection bacillaire expérimentale (cf. les faits plus haut cités), et ne pas réagir à la tuberculine (Römer). La réaction des bovidés immunisés ou tuberculeux à une réinfection bacillaire intra-veineuse est, en général, beaucoup plus violente que ne l'est d'ordinaire la simple réaction à la tuberculine. C'est ainsi qu'on a pu produire la mort de bœufs immunisés, après injection intra-veineuse de bacilles aviaires.

La réaction obtenue enfin avec des bacilles morts est beaucoup moins intense que celle que l'on obtient avec des bacilles vivants ; et si cette dernière réaction est plus marquée, elle est trop précoce pour que l'on puisse attribuer sa violence précisément à la mutiplication des bacilles inoculés.

D'ailleurs, et toujours pour Römer, si en préparant un animal avec des bacilles morts, on peut le rendre hypersensible à la tuberculine (ce fait étant d'ailleurs contesté par divers auteurs), cette préparation ne lui confère pourtant aucune allergie vis-à-vis d'une nouvelle agression de bacilles virulents (Cf. les expériences plus hautes citées).

Inoculation de lésions de seconde inoculation

A). 1re série, expérience 8 (*Beiträge zur Klinik der Tub.*, Bd. XIII, p. 12-14) :

Cobaye 7.274. — Spontanément tuberculeux depuis plus d'un an ; réinoculé sur la peau avec 1/1000 milligr. de bacilles virulents. Résiste 1 mois de plus que les témoins ; à l'autopsie, localement, on ne trouve rien à la place de la seconde inoculation. Un fragment de peau est prélevé à cet endroit, et il est inoculé à un cobaye neuf, qui meurt d'une tuberculose expérimentale typique à marche rapide.

B). 2e série, expérience 6 (*Ibid.*, Bd. XIII, p. 20) :

Cobaye 7.141. — Réinoculé le 4 juin 1908.

Mort le 13 octobre 1908, après s'être montré absolument immun à l'égard d'une réinfection sous-cutanée de 1/10.000 milligr. Le territoire cutané de la seconde inoculation est prélevé à l'autopsie. Inoculé à un cobaye neuf, il lui donne une tuberculose expérimentale typique à marche rapide.

C). Expérience 2 (*Beiträge zur Klinik der Tub.*, t. XVII, p. 312) :

3 cobayes tuberculeux : **8.184, 8.187, 8.192,** tuberculeux depuis 6 mois (inoculation avec réinfection de bacilles humains), et : 3 cobayes sains : **8.143, 8.064, 8.057,** sont inoculés dans la peau le 1er janvier 1910 (1/1000.000 milligr. bacilles Römer

Les 3 tuberculeux survivent 119, 149, 186 jours à la 2e réinoculation : **8.192** présente seulement un tout petit nodule cutané, et pas d'autre tuberculose, qu'un ganglion nécrosé.

8.184, 8.187 ne présentent aucune lésion locale, la tuberculose viscérale est des plus discrètes.

Les cobayes sains meurent au contraire au bout de 120, 128 et 149 jours avec des lésions locales nettes et une tuberculose viscérale étendue.

Le 28 janvier 1910. — Römer fait une biopsie au cobaye **8.184.** Ce fragment cutané ne présentait aucune lésion histologique, ne contenait aucun microbe à l'examen microscopique, et pourtant il

avait conservé toute sa virulence, puisqu'il fut capable, inoculé à un cobaye sain, de lui transmettre une tuberculose typique à marche rapide.

Une biopsie fut faite également au cobaye sain **8.143** : elle contenait histologiquement quelques bacilles dans un centre caséeux ; ce fragment cutané inoculé à un cobaye sain, lui transmit une tuberculose typique, absolument semblable à celle que produisit l'inoculation de fragment cutané prélevé au cobaye 8.184.

Donc, 3 fois, Römer a constaté que le fragment cutané prélevé après plusieurs mois à l'endroit même de la réinoculation, ne présentant d'ailleurs aucune altération macroscopique ou microscopique, et ne contenant histologiquement aucun bacille, se montre cependant viruleut par un cobaye neuf exactement aussi virulent qu'une lésion cutanée de première inoculation (cf. le cas C).

Ces résultats sont absolument opposés aux nôtres, et le fait est frappant, quand on songe aux doses de bacilles que nous employions (de l'ordre du milligramme) et à celles dont se servait Römer, mille, dix mille, un million de fois plus petites !

Römer, de ces expériences, conclut d'une manière générale que l'immunité tuberculeuse est due à ce que les germes de réinfection sont tolérés par l'organisme immunisé comme des corps étrangers absolument inoffensifs, incapables de déterminer la moindre lésion. Mais si ces bacilles ainsi tolérés par l'organisme, ne manifestent pas leur action pathogène, ce n'est nullement parce que leur virulence est atténuée ; elle demeure au contraire toujours la même, et Römer cite à l'appui de sa thèse, l'exemple de la diphtérie, de la fièvre typhoïde, où l'on voit souvent les sujets guéris rester pendant longtemps porteurs de germes virulents.

Mais, quand on lit les procès-verbaux des expériences de Römer, on s'aperçoit que, deux fois au moins, le prélèvement des fragments cutanés de réinoculation fut fait après la mort des animaux. Or, nous savons, depuis des travaux tout récents, que des inoculations positives n'ont que peu de valeur lorsqu'elles ont été faites, comme c'est ici le cas, avec des pièces d'autopsie. Les constatations d'Ameuille et Kindberg (3-4), sont réellement très démonstratives à cet égard. Il pourrait bien se faire que deux au moins des inoculations positives de Römer fussent imputables à cette dissémination microbienne par bacillémie terminale, que ces travaux récents nous ont fait connaître.

D'ailleurs, l'examen bactériologique du liquide de péritonite hémorragique, obtenu par réinoculation intra-abdominale des cobayes tuberculeux, comme aussi les inoculations faites avec le même liquide à des cobayes sains, confirmaient ce que nous avaient appris l'examen bactériologique et l'inoculation des lésions cutanées allergiques.

Nous avons plus haut rapporté quel était, au point de vue bactériologique, l'aspect des liquides péritonéaux chez nos cobayes réinoculés par voie abdominale ; nous n'y reviendrons pas ici.

Nous rappellerons seulement que dans ces liquides, les bacilles d'abord libres et nombreux étaient ensuite tous phagocytés par des polynucléaires. Dans les premières heures, il n'y avait à cet égard pas de différence entre les épanchements péritonéaux de première et de seconde inoculation ; mais tandis que chez les cobayes sains les bacilles demeuraient nombreux et bien colorés,

chez les cobayes tuberculeux, des ponctions successives nous apprenaient que leur nombre diminuait considérablement.

Après quelques heures, les quelques unités bacillaires qu'on pouvait encore mettre en évidence dans les leucocytes polynucléaires paraissaient manifestement altérés, quant à leur forme et à leurs réactions tinctoriales ; ces constatations bactériologiques étaient, on s'en souvient, toujours les mêmes chez les cobayes tuberculeux réinoculés avec des doses de bacilles de l'ordre du centigramme ; et cela quelle que fut ultérieurement l'issue de la réinoculation ; nous observions la même raréfaction bacillaire, les mêmes figures de lyse chez les animaux qui mouraient dans un délai très rapide, chez ceux qui mettaient un peu plus de temps à succomber, et aussi chez ceux qui survivaient après avoir présenté des phénomènes cliniques plus ou moins graves. Dans tous les cas, il semblait donc se passer quelque chose qui rappelait le phénomène de Pfeiffer ; le lyse des bacilles de Koch dans le péritoine des cobayes tuberculeux paraissait incontestable (1).

(1) La phagocytose paraissait, dans nos expériences, jouer le premier rôle, dans cette destruction des bacilles de Koch.

Il est curieux que la réinfection péritonéale ait fait l'objet, depuis le mémoire fondamental de Bail, de si peu de travaux. Dans un article paru en 1909, Deycke et Much (33), disent incidemment avoir observé une bactériolyse massive de bacilles tuberculeux introduits dans le péritoine de cobayes tuberculeux ; mais ils ne donnent aucun détail sur leurs expériences.

Plus récemment, Kraus et Hofer (55) ont publié une note assez sommaire où ils décrivent un phénomène de Pfeiffer intra-péritonéal chez le cobaye tuberculeux.

Enfin, tout récemment, dans un travail fait à l'Institut Rockfeller, Manwaring et Bronfenbrenner (61) ont fait des expériences fort nombreuses et fort variées et les conclusions qu'ils en tirent se rapprochent des nôtres sur plusieurs points.

D'ailleurs, fait fort important, de nombreuses inoculations sous-cutanées ou intra-péritonéales faites à des cobayes sains avec le liquide abdominal de cobayes réinoculés *se tuberculisèrent par ces cobayes neufs ou ne leur conférèrent qu'une tuberculose discrète et très atténuée.*

Nous ne saurions, sous peine d'être entraînés beaucoup trop loin, exposer ces expériences dans tous leurs détails. Le lecteur en trouvera d'ailleurs un compte-rendu complet dans le mémoire que nous avons déjà cité (79) ; mais sans qu'il nous soit nécessaire d'insister davantage, on comprendra aisément toute l'importance de ces inoculations négatives ou si facilement positives ; elles semblent justifier d'une manière frappante notre opinion sur le sort des bacilles introduits au cours de la réinoculation dans l'organisme des cobayes tuberculeux.

Tout se passe comme si, dans certaines circonstances, l'organisme tuberculeux avait acquis le pouvoir de détruire sur place les bacilles tuberculeux avec lesquels on tente de le réinfecter ; ces bacilles sont-ils en petite quantité, les poisons que leur destruction mettra en liberté seront trop faiblement dosés pour qu'une réaction appréciable s'en suive, et le phénomène allergique apparaîtra seulement sous sa face immunitée (expériences de Römer, expériences de réinoculations intra-péritonéales avec des doses de bacilles de l'ordre du milligramme).

Ces bacilles sont-ils en quantité beaucoup plus considérable, leur destruction rapide se manifestera tout de suite d'une manière brutale, par une intoxication générale et rapidement mortelle (expériences de Bail, de Römer, de Rist et Kindberg, etc.), si la réinoculation

est faite dans le péritoine ou dans les veines ; par des phénomènes de nécrose locale et d'escharification si la réinoculation est faite dans la peau (phénomène de Koch).

Cette destruction bacillaire se fait donc, on le voit, à grands frais ; mais si l'animal résiste au choc allergique, il triomphe du même coup de la réinfection dont il ne garde aucune trace.

Ces faits avaient d'ailleurs été admirablement vus par Hambürger (44) qui tire de ses expériences sur les réinfections cutanées les mêmes conclusions, et qui, appliquant avec une rare élégance les théories de von Pirquet et de Schick montre jusqu'à l'évidence qu'en variant les doses de la réinfection on peut à volonté faire apparaître le phénomène allergique sous sa face hypersensible ou sa face immunité.

On nous pardonnera de revenir tant de fois sur ces faits ; mais leur importance nous paraît capitale ; ils nous permettent, en effet, de penser que dans l'immunité tuberculeuse intervient dans certains cas tout au moins un processus actif de défense de l'organisme et que ce processus se traduit par une lyse des nouveaux bacilles agresseurs.

Cette opinion s'écarte singulièrement, on le voit, de celles de Römer dont on se rappelle les conclusions ; elle s'écarte également de celles de Calmette (23) dont nous citerons plus loin les expériences si intéressantes. Pour cet auteur l'immunité tuberculeuse serait due non pas à la destruction par l'organisme des nouveaux bacilles agresseurs, mais seulement à l'intolérance de l'organisme pour ces mêmes bacilles ; les bacilles

réinoculation seraient éliminés en masse dans le phénomène de Koch (1), ils seraient éliminés par la voie hépato-intestinale dans le cas des réinfections intra-veineuses, etc. Les constatations bactériologiques que nous avons faites au cours de l'étude des phénomènes allergiques cutané et péritonéal ne nous ont point permis, comme on l'a vu, de vérifier cette loi, que l'on ne saurait donc admettre comme une loi générale.

Mais quelle que soit l'opinion qu'on ait sur le mécanisme si complexe de l'immunité tuberculeuse, il semble qu'on ne puisse pas comprendre les faits que nous venons de rapporter si l'on n'admet pas l'existence d'anticorps tuberculeux ; de fait, l'existence de ceux-ci n'est plus à démontrer.

Nous ne rappellerons pas les travaux déjà nombreux qui les ont mis en évidence, car cela nous entraînerait beaucoup trop loin ; nous citerons seulement les travaux de Vallée, Calmette et Massol (26). Wassermann et Luedke, Nicolle et Pozerski (67), Stœrk et Hermann, Luedke et F. Fischer (59), Bezançon et de Serbonnes (17), Rist, Armand-Delille et Vaucher (77), etc.

Mais c'est en vain qu'on a voulu établir un rapport entre l'immunité d'un sujet tuberculeux et la richesse plus ou moins grande de son sérum en anticorps. A

(1) Pour Bezançon et H. de Serbonnes eux aussi, les bacilles réinoculés sont éliminés dans l'escarre caractéristique du phénomène de Koch ; éliminés et non pas tués, ont-ils soin de spécifier.

Cette hypothèse de la destruction des bacilles de Koch dans l'organisme des tuberculeux n'est pas nouvelle. Elle est soulevée, avec beaucoup d'autres, par Gougerot (38 et suiv.), dans ses nombreux travaux sur les tuberculides cutanées. Le même auteur parle avec Troisier de « dissolution », de solubilisation du bacille de Koch.

vrai dire, cela n'a rien qui doive nous surprendre, car, évidemment, nos méthodes d'investigation ne peuvent démontrer qu'un nombre d'anticorps restreint.

Peut-être les anticorps les plus efficaces pour la défense de l'organisme restent-ils soustraits à nos recherches.

Mais, ce qui est plus troublant, c'est la difficulté, c'est même l'impossibilité qu'il y a à trouver dans le sérum des animaux doués de l'immunité la plus solide [Joseph (50)], la moindre substance neutralisante par le virus tuberculeux, la moindre substance bactéricide ; comme aussi l'impossibilité où l'on est de « préparer » un animal sain par l'injection d'un sérum d'animal hyper-immun ou hypersensible à une injection déchaînante de bacilles ou de tuberculine.

Si certains auteurs ont réussi à provoquer cette anaphylaxie passive, et à réaliser en somme par la tuberculose l'expérience fondamentale faite par Nicolle et Loiseau (66) avec le sérum antidiphtérique et le bacille de Loeffler, Bail (10), Onaka (68), Yamanouchi, Friedberger (35), d'autres auteurs également dignes de foi n'y sont pas parvenus (Joseph) (50).

« Dans le sérum des animaux tuberculeux se trouvent très souvent des anticorps, que l'on peut mettre en évidence par les réactions d'agglutinations, de précipitations et de déviations du complément ; mais ces anticorps peuvent aussi manquer complètement dans le sérum des animaux les plus immuns, ou du moins se soustraire dans ces cas à nos moyens d'investigation..... »

« ..... Le sérum des brebis douées d'immunité à

l'égard de la tuberculose n'a jamais pu transmettre cette immunité à un cobaye sain..... » (Römer) (1).

Les expériences que nous avons rapportées plus haut nous montrent que, dans la peau et le péritoine, tout se passe dans certaines conditions, comme si les bacilles réinoculés étaient détruits en grande partie sur place ; si le sérum ne semble pas être responsable de cette réaction si spéciale, peut-être est-ce dans les tissus eux-mêmes qu'il faut rechercher la cause de l'immunité tuberculeuse (2) ; mais ce n'est là qu'une hypothèse qui ne nous empêche pas de reconnaître toute l'obscurité de cette question si importante.

(1) Römer et Joseph. Beitrag zum Wesen der Tuberkulose-Immunität. Antikörperstudien. *Beitr. zur Kl. der Tub.* Bd. XVII, p. 381.

(2) C'est en somme la conclusion que nous tirons de nos recherches sur les réinfections intra-péritonéales que l'on trouvera exposées en détail dans un mémoire paru tout récemment : V. E. Rist, M. Léon-Kindberg et J. Rolland. La bactériolyse intra-péritonéale chez le cobaye tuberculeux. *Annales de Médecine*, 1914, N° 4.

Manwaring et Bronfenbrenner (61), qui reconnaissent eux-aussi la réalité de cette bactériolyse, en font une propriété non point humorale, mais tissulaire ; c'est aux cellules fixes du péritoine qu'ils attribuent le pouvoir de détruire les bacilles de Koch.

IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE ARTIFICIELLE (1)

Mais, bien avant que l'on eût reconnu la résistance spéciale de l'organisme tuberculeux à de nouvelles agressions bacillaires, on avait déjà essayé de vacciner artificiellement des animaux de laboratoire et des bestiaux contre le bacille de Koch. Les tentatives de ce genre ont été naturellement très nombreuses ; elles ont eu des fortunes diverses ; nous ne saurions ici les rappeler toutes ; cependant, nous ne pouvons omettre de signaler certaines d'entre elles, qui ont une place importante dans l'histoire de l'immunité tuberculeuse.

Le premier qui eut l'idée d'immuniser artificiellement des animaux contre la tuberculose est *Falk* (34) (1883).

Cet auteur inoculait des cobayes par la voie péritonéale, avec des fragments de viscères putréfiés contenant des bacilles de Koch. Il pensait que la putréfaction avait précisément atténué la virulence des bacilles qu'il injectait ainsi à ses cobayes.

De fait, chez les animaux injectés suivant cette méthode, il ne se développait qu'une tuberculose locale,

(1) Nous avons fait, dans la rédaction de ce court chapitre, de fréquents emprunts à l'excellente monographie de M. Armand Delille (6) et à la revue de M. Calmette (23).

aboutissant à la guérison par calcification, et les cobayes demeuraient en parfaite santé.

Au bout de quelque temps, les animaux ainsi préparés recevaient une nouvelle inoculation de bacilles tuberculeux frais cette fois. Cette méthode bizarre d'immunisation aboutit d'ailleurs à un échec complet. Et même, les cobayes préparés selon la méthode de Falk, se montraient plus sensibles à l'infection d'épreuve que les animaux sains ; alors que ceux-ci n'avaient encore que des lésions péritonéales, les cobayes préparés mouraient avec des lésions tuberculeuses généralisées, et notamment une tuberculose pulmonaire cavitaire.

Grancher et Ledoux-Lebard, mettant en pratique la méthode pastorienne, eurent l'idée de préparer des lapins avec des bacilles tuberculeux aviaires de plus en plus virulents ; ils espéraient que ces bacilles, naturellement peu virulents pour les lapins, agiraient comme un vaccin et augmenteraient la résistance des animaux à l'égard du bacille bovin. Leurs expériences ne donnèrent pas de résultats bien concluants ; certes, la résistance des lapins ainsi traités était plus grande que celle des lapins témoins lors d'une inoculation virulente d'épreuve ; cependant pour peu que la dose de celle-ci fût accrue, les animaux vaccinés succombaient dans les mêmes délais que les animaux neufs.

Grancher et Hippolyte Martin obtinrent des résultats analogues, en essayant de vacciner des lapins avec des cultures bacillaires atténuées par vieillissement sur milieux artificiels.

Des tentatives de *Richet et Héricourt* (49), utilisant des cultures de bacilles aviaires tyndallisés, n'eurent pas une fortune plus heureuse.

On se rappelle la retentissante communication de Behring au Congrès de la tuberculose de 1905. Ce savant, auquel on devait déjà la découverte de la sérothérapie diphtérique, vint exposer sa nouvelle méthode de « Jennérisation des bovidés ». Il inoculait à de jeunes veaux, par voie intraveineuse, à des intervalles variant entre six semaines et trois mois, des quantités de bacilles tuberculeux allant de 4 à 20 milligrammes. Ces bacilles, qu'il appelait son « bovovaccin », étaient des bacilles humains, entretenus de nombreuses années au laboratoire et atténués par dessèchement et vieillissement.

Les animaux ainsi vaccinés acquéraient une résistance remarquable ; ils ne se tuberculisaient point au contact d'animaux malades, et de plus, ils supportaient sans dommage des inoculations intraveineuses de bacilles bovins virulents ceux-là, et capables d'infecter rapidement et d'une façon mortelle des animaux témoins.

Cette communication de Behring causa dans le monde savant une émotion bien compréhensible, et de tous côtés, en Allemagne, en Italie, en Belgique, en France, on s'empressa de répéter ces expériences et de vérifier ces conclusions. Les expériences furent faites chez nous sous la direction de *Roux*, par *Vallée et Rossignol* (85), elles portèrent sur 20 veaux de 5 mois ; elles donnèrent des résultats certes intéressants, mais point aussi catégoriques pourtant que l'avait dit Behring.

De toutes ces expériences de contrôle, il résultait en définitive que le bovovaccin de Behring conférait aux animaux vaccinés une immunité appréciable, puisqu'il leur permettait de résister mieux que des animaux neufs à la contagion naturelle et aux infections expérimentales.

Mais il ne s'agissait pas d'une immunité absolue ; la résistance des animaux traités cessait de se manifester, pour peu qu'on forçât la dose de l'infection d'épreuve.

D'ailleurs, la jennérisation de Behring ne prolongeait pas ses effets au-delà de 12 à 14 mois ; elle ne permettait pas non plus aux animaux vaccinés de résorber les bacilles virulents d'épreuve, ou même les bacilles introduits comme vaccin.

Ceux-ci demeuraient dans les ganglions lymphatiques, notamment en conservant leur pouvoir pathogène, et restaient prêts à manifester leur virulence au cas où la résistance de l'organisme viendrait à faillir.

D'autres auteurs eurent l'idée d'utiliser comme vaccin des bacilles humains non plus atténués, mais frais et virulents : c'est le « Tauruman » de *Koch et Schütz* ; ces auteurs inoculaient, par voie intra-veineuse, 10 à 30 milligr. de bacilles frais et virulents ; naturellement, cette méthode était beaucoup plus dangereuse que la précédente pour les animaux vaccinés ; divers observateurs purent vérifier que 1 mois après l'injection vaccinante, tous les organes des bœufs ainsi préparés étaient virulents pour le cobaye.

Il faut rapprocher de ces essais les tentatives d'immunisation par la voie digestive faites par *Calmette* et *Guérin* (24). Ces auteurs ont exposé leurs expériences dans de nombreux travaux ; ils vérifièrent que lorsqu'on fait subir à des bovidés jeunes l'ingestion d'une première dose de bacilles humains, et qu'on leur fait ensuite ingérer une dose massive des mêmes bacilles, capable sûrement d'infecter les témoins, ces animaux demeurent en excellent état ; au bout de 4 à 6 mois, ils ne réagissent pas à la tuber-

culine et leurs ganglions mésentériques et thoraciques ne semblent plus contenir de bacilles de Koch (inoculation au cobaye négative).

Quand, 8 mois à 1 an après l'ingestion massive d'épreuve, on inocule aux bovidés ainsi vaccinés, et par voie intra-veineuse, une dose de bacilles virulents, suffisante pour tuer les témoins en 4 à 5 semaines de granulie aiguë, les animaux réagissent comme nous l'avons vu à la réinfection intra-veineuse (cf. Römer), puis se rétablissent complètement. Mais leurs ganglions cette fois continuent à réceler des bacilles virulents susceptibles de manifester cette virulence quand les effets de la vaccination cesseront de se faire sentir (6 à 8 mois).

Les résultats de la vaccination par voie digestive sont donc, on le voit, très semblables à ceux de la méthode de Behring.

Indépendamment de la voie intra-veineuse et de la voie digestive, certains auteurs essayèrent d'utiliser la voie sous-cutanée par la vaccination du bétail avec les bacilles humains (Baumgarten, Lignières), mais les résultats ne furent point encourageants.

Revenant aux méthodes que nous signalions au début de ce paragraphe, plusieurs expérimentateurs essayèrent de vacciner des bovidés avec des bacilles naturellement avirulents pour le bœuf. Telles furent les expériences de *Vallée*, qui utilisa un bacille de race équine isolé par Borrel, bacille de virulence très affaiblie pour le cobaye. Telles, les expériences d'*Arloing*, utilisant son bacille homogène entraîné à pousser à 44° et non virulent pour le bœuf. Toutes ces méthodes, elles non plus, ne donnèrent point de résultats meilleurs.

Des expériences de vaccination ont enfin été faites, non plus avec le bacille aviaire, mais avec des bacilles tuberculeux de certains animaux à sang froid (tortue, orvet).

Ces bacilles, inoculés au cobaye, ne déterminent qu'une lésion locale, sans généralisation ; des animaux ainsi préparés par cette inoculation de bacilles de la tortue (Friedmann) et inoculés ultérieurement avec des bacilles humains virulents, tuant les témoins en 4 à 6 semaines, n'ont pas présenté de tuberculose à la suite de cette inoculation d'épreuve (1).

Des bovidés vaccinés avec le même bacille auraient présenté une résistance nettement accrue à l'inoculation d'épreuve de bacilles bovins. Tous ces faits demanderaient à être confirmés.

Möller, après 3 inoculations successives de culture de bacille de l'orvet, s'est fait faire à lui-même une injection intra-veineuse de culture humaine virulente qui tuait rapidement le cobaye, sans éprouver aucun symptôme qu'un amaigrissement passager, et au bout d'un an, sa santé était parfaite et nullement modifiée.

Au lieu de s'adresser à des bacilles naturellement peu virulents pour les animaux à vacciner, plusieurs auteurs ont cherché à diminuer par différents procédés physiques ou chimiques, le pouvoir pathogène des bacilles qu'ils employaient comme vaccin ; c'est ainsi que Th. Smith, E. Levy, s'adressaient à des bacilles bovins très atténués par un chauffage à 60° ou par un séjour

(1) Ces expériences vont à l'encontre de ce que nous ont appris les travaux plus haut cités de Römer.

prolongé dans la glycérine ou une solution de galactose.

F. Meyer, Levy et Harn, Wolff Eissner, sensibilisent les bacilles qu'ils emploient comme vaccins à l'aide d'un sérum riche en anticorps.

F. Bartel, Lieverato, Trudeau, Krause, essayent également de vacciner des animaux en leur injectant des bacilles déjà phagocytés et restés plus ou moins longtemps en contact avec des tissus ganglionnaires.

Ces méthodes ne semblent pas avoir fourni des résultats bien encourageants.

De même, les bacilles traités par diverses autres substances chimiques, telles que éther sulfurique, hydrate de chloral, iode, hypochlorite (Moussu et Goupil), fluorure de sodium (Rappin), ou même traités par certaines radiations du spectre, n'ont point permis d'immuniser convenablement les animaux auxquels on les avait injectés ; d'ailleurs ceci n'est point pour nous surprendre ; nous savons en effet que les bacilles morts et que ceux dont le protoplasma a subi des altérations profondes, n'ont qu'un pouvoir vaccinant très faible ou nul.

Pourtant, la vaccination faite avec des bacilles modifiés a donné des résultats très intéressants entre les mains de Vallée.

Cet auteur se sert de bacilles dégraissés par l'éther de pétrole, puis desséchés et émulsionnés dans l'eau physiologique.

Ces corps bacillaires, injectés aux chevaux par voie intra-veineuse à la dose de 25 à 100 milligrammes, confèrent à ces animaux une résistance très grande, qui leur permet de supporter sans dommage une injection

d'épreuve tuberculisant les témoins dans un délai rapide.

Par ce même procédé, Vallée (87 et suiv.), est arrivé à hyperimmuniser des chevaux qui fournissent au bout d'un certain temps un sérum antituberculeux présentant, entre autres caractères, un pouvoir très considérable de déviation du complément en présence de corps bacillaires ou de tuberculine.

La vaccination à l'aide de bacilles modifiés a également donné des résultats fort intéressants entre les mains de Calmette et Guérin (23) ; ces auteurs, dont nous avons déjà cité les tentatives de vaccination des bovidés par la voie digestive, se sont adressés dans des expériences plus récentes d'immunisation artificielle, à des bacilles modifiés par culture sur pomme de terre glycérinée et biliée.

Injectés à la dose de 5 à 100 milligrammes dans la veine jugulaire des bovidés, ces bacilles ne déterminent de lésions tuberculeuses ni dans les ganglions, ni dans aucun autre organe. Ces doses fortes détermineraient un malaise fébrile rappelant la typho-bacillose humaine décrite par Landouzy, et se terminant par une guérison complète. Avec ces microbes on peut sans difficulté entraîner les animaux à recevoir des injections massives (jusqu'à 200 mill. en une seule fois).

Malgré cette tolérance, les bovidés hypervaccinés retiennent longtemps dans leurs ganglions lymphatiques quelques bacilles ; mais ils acquièrent la faculté d'en éliminer une grande partie en nature avec leurs excréments ; et si l'on vient à leur injecter dans les veines des bacilles virulents d'épreuve, on constate que ces der-

niers sont à leur tour expulsés par la même voie intestinale.

D'autres expériences ont montré que les bovidés réagissant à la tuberculine, porteurs de lésions occultes avec des apparences de bonne santé, possèdent eux aussi cette faculté curieuse d'émettre des bacilles dans leurs excréments et que cette propriété semble bien liée à la résistance de ces animaux aux réinfections expérimentales.

Nous avons vu plus haut que, d'après nos expériences, il ne semblait point s'agir d'une élimination pure et simple des bacilles réinoculés dans les faits d'immunité tuberculeuse, mais que la destruction de ces mêmes bacilles paraissait dans certains cas indéniable.

L'ALLERGIE TUBERCULEUSE (*Suite*).

La notion de l'allergie tuberculeuse n'a point seulement un intérêt purement spéculatif ; elle est d'une importance capitale pour comprendre l'évolution de la tuberculose humaine, et c'est grâce à elle que nos notions sur ce point ont radicalement changé depuis plusieurs années. En même temps que des méthodes nouvelles nous faisaient connaître l'extrême diffusion de la tuberculose dans la population des régions civilisées et que des constatations nécroptiques multiples venaient confirmer ces résultats au premier abord déconcertants, de nombreuses statistiques toutes concordantes venaient nous apprendre que s'il n'y a pas de nouveau-nés tuberculeux, en revanche il n'y a pas d'adulte qui ne le soit pas.

La tuberculose du jeune enfant était mieux connue et les différences profondes qui la distinguaient de la tuberculose de l'adulte devenaient dès lors compréhensibles ; la tuberculose du jeune enfant était l'infection primitive d'un organisme neuf, la tuberculose de l'adulte, l'infection d'un organisme déjà tuberculisé. On s'apercevait dès lors que les conceptions anciennes étaient très simplistes, et nos notions sur l'étiologie et la contagion de la tuberculose pulmonaire se trouvaient profondément modi-

fiées ; la phtisie de l'adulte ne dépendait pas d'une infection primitive du poumon par le bacille de Koch inhalé avec l'air extérieur ; elle n'était que « la fin d'une longue histoire dont l'origine était plus ou moins ancienne. » (Burnet).

Et c'était précisément à ce long passé, à cette tuberculatine discrète que l'adulte, toujours exposé à de nouvelles contaminations bacillaires, devait sa résistance spéciale ; tantôt son immunité demeurait solide ; tantôt elle était vaincue, mais la phtisie qui survenait alors, si profondément différente de la tuberculose infantile, témoignait encore, elle aussi, d'une sorte d'immunité.

*
* *

On peut dire que notre conception de la phtisiologie moderne procède en grande partie de la thèse de Küss (56), sur l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine.

« Küss répond aux partisans de la théorie de l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine qui donnaient comme preuve l'énorme mortalité de la tuberculose du premier âge en distinguant la mortalité et la morbidité. Il tire parti de la notion de tuberculose latente, et montre que la morbidité tuberculeuse exceptionnelle pendant les premiers mois de la vie augmente de fréquence avec l'âge : « Beaucoup de tuberculoses de la jeunesse et de l'âge adulte reconnaissent pour cause une auto-infection aux dépens de foyers plus ou moins précoces », foyers qui ne sont à peu près jamais d'origine congénitale. Il établit que les portes d'entrée et le premier développement de la maladie ne peuvent être connus

que par des autopsies de jeunes enfants (au-dessous de 2 ans) et surtout il réagit contre le discrédit où était tombé la tuberculine comme moyen de diagnostic, et montre le profit que l'on doit en tirer dans l'étude de la morbidité. »

« Nos idées actuelles sont donc bien en germe dans la thèse de Küss » (1).

*
* *

L'emploi aujourd'hui très répandu de réactions tuberculiniques locales et notamment de la cuti-réaction de von Pirquet a permis de faire de nombreuses recherches sur la diffusion de la tuberculose dans les différents pays, les différents milieux et aux différents âges de la vie.

Les statistiques sont extrêmement nombreuses, et d'ailleurs toutes concordantes (quand on fait abstraction bien entendu des différentes techniques suivies et des différentes dilutions de tuberculine employée). Ces faits sont si connus que nous n'y insisterons guère. Ces statistiques nous ont appris que sur 100 citadins âgés de 20 ans, c'est à peine si 7 ou 8 n'ont pas encore été touchés par le bacille (Calmette) (27).

Dans toutes les régions civilisées, les pourcentages sont aussi élevés. Dans d'autres régions du globe, chez certaines peuplades sauvages, par exemple, les résultats sont au contraire tout différents ; on savait déjà depuis longtemps la rareté de la tuberculose chez certaines de ces peuplades ; *Koch* avait signalé le fait pour les nègres

(1) E. Burnet, (19).

de l'Afrique centrale. Les constatations faites pas *Römer* dans les pampas de l'Argentine, par *Noël Bernard* en Annam, par *Deycke* en Turquie (32), par *F. Bloch* en Laponie, par *Wagon* en Guinée plaidaient dans le même sens ; c'est ainsi que sur 100 nègres guinéens, ce dernier auteur ne trouve que 12 réactions positives. La rareté de la tuberculose dans ces milieux ne tient point du tout à une immunité naturelle de ces races contre le bacille de Koch ; la meilleure preuve c'est que, à mesure que les relations s'établissent plus étroites entre ces peuplades et les races hautement tuberculisées (Européennes ou autres), la tuberculose se fait de moins en moins rare là ou autrefois elle était presque inconnue.

Certaines statistiques ont, à ce point de vue, la même valeur que des expériences.

C'est ainsi que *Metchnikoff* (63), *Burnet* et *Tarassewitch* faisant 3,000 cuti-réactions dans les steppes de Kalmoulks trouvent, à la périphérie, parmi les sujets en rapport constant avec les Russes 89 °/₀ de résultats positifs chez les hommes, 75 °/₀ chez les femmes. Chez les sujets du centre, au contraire, qui vivent beaucoup plus isolés, le pourcentage est notablement moindre : 64 °/₀ de résultats positifs parmi les hommes, 43 °/₀ seulement parmi les femmes, et lorsque ces sujets (adultes ou enfants) se trouvent transplantés dans des milieux hautement tuberculisés, comme les villes européennes ils y prennent fréquemment des tuberculoses aiguës et rapidement mortelles.

Tous les auteurs que nous avons signalés avaient d'ailleurs remarqué que partout où la tuberculose est rare, elle présente chez les individus qu'elle frappe un

caractère de grande gravité, et une allure généralement aiguë, une évolution rapidement mortelle.

Inversement, il est frappant que dans les milieux les plus tuberculisés comme nos grandes villes européennes, là où presque tous les adultes présentent des cuti-réactions positives, les tuberculeux meurent surtout de phtisie, et cela dans une proportion qui n'excède guère le 1/4 ou le 1/5 des décès.

En d'autres termes, la morbidité et la mortalité tuberculeuse varient en sens inverse ; c'est là une grande loi que nous allons retrouver en étudiant la fréquence de la tuberculose aux différents âges de la vie.

Une foule de statistiques ont encore été publiées, qui nous renseignent sur la fréquence de la tuberculose dans l'enfance. Nous n'en citerons que quelques-unes des plus frappantes ; aussi bien plaident-elles toutes dans le même sens, nous montrant la fréquence de l'infection tuberculeuse progressant avec l'âge, et cela de telle sorte, que dès 15 ans, tous les enfants déjà ont eu affaire au bacille.

Voici une statistique de von Pirquet (1).

Sur 693 enfants, cliniquement exempts de tuberculose, von Pirquet trouve les résultats suivants :

	25 °/₀ de résultats +		
I	dans la 1re année...	3 résultats +	°/°
II	— 2e — ...	2 —	—°/₀
III	de 3 à 4 ans....	13 —	—°/₀
IV	de 5 à 6 —....	17 —	—°/₀
V	de 7 à 10 —....	35 —	—°/₀
VI	de 11 à 14 —....	55 —	—°/₀

(1) Cité par Burnet (*l. c.*).

Hambürger (46), sur 509 enfants, trouve les résultats suivants (cuti-réaction) :

271, soit 53 °/₀ de résultats +

En groupant les cas positifs dans la même catégorie que ceux de von Pirquet, on trouve le pourcentage suivant :

II 9 °/₀
III 23 °/₀
IV 36
V 47
VI 51

En combinant aux résultats de la cuti-réaction ceux de la « stich réaction » qui les complètent, Hambürger (46) a un pourcentage notablement plus élevé :

II : 9 °/₀
III : 27 °/₀
IV : 50 °/₀
V : 70 °/₀
VI : 94 °/₀

Les statistiques de Mantoux et Lemaire (66) donnent des résultats absolument analogues : et nous ne multiplierons pas les exemples de ces statistiques, toutes elles nous indiquent que la fréquence de la tuberculose croît régulièrement avec l'âge, et que, dès 15 ans, les enfants comme les adultes ont eu déjà presque tous affaire au bacille de Koch.

La valeur spécifique de la cuti-réaction n'est plus à démontrer ; elle a depuis longtemps fait ses preuves, nous rappellerons pour mémoire que dans la clinique d'Escherich (1), sur 300 autopsies d'enfants ayant eu

(1) E. Rist. Leçon orale inédite. Hôpital Laënnec, 1912.

une cuti-réaction positive. 3 fois seulement on ne put découvrir de foyer tuberculeux ; et encore dans ces 3 cas ne recourut-on pas aux moyens de laboratoire (examen microscopique ou inoculation).

D'ailleurs de nombreuses statistiques nécroptiques nous montrent que le pourcentage de cuti-réaction répond exactement à la fréquence des tuberculoses mises en évidence par les autopsies.

Cette fréquence est extrême, et là encore les résultats que nous apportent les statistiques extrêmement nombreuses sont étrangement concordants.

Dans la thèse de Küss, nous trouvons relatées des statistiques déjà anciennes, dont plusieurs offrent un réel intérêt : celle de Bollinger et Müller (Institut pathologique de Munich (1881-1888), qui, sur 500 autopsies, trouvent 150 (30 %) tuberculoses mortelles et 16 % de tuberculoses non mortelles.

Ces auteurs ont noté déjà l'augmentation manifeste des cas de tuberculose avec l'âge.

Ils trouvent de	0 à 1 an..	12,25 %	de tuberculose
—	— 1 à 2 ans.	28, 5 %	—
—	— 2 à 3 —	36, 9 %	—
—	— 4 à 5 —	61, 9 %	—
—	— 6 à 10 —	50 %	—
—	— 7 à 8 —	46 %	—
—	— 9 à 10 —	40 %	—
—	— 10 à 11 —	85 %	—

Les statistiques d'Hutinel (1890-1891), de Küss lui-même, plaident dans le même sens. Cet auteur (1895-1896) trouve à l'autopsie :

de 0 à 3 mois.... 1,16 °/₀ de tuberculose
de 3 mois à 1 an.. 13 °/₀ —
de 2 à 4 ans..... 50 °/₀ —

Le travail de Nägeli (64), justement classique, a fait un peu oublier, par sa perfection, les statistiques qui l'avaient précédé.

Ce travail réunit les observations minutieuses de 500 autopsies ; au début, l'auteur, ne cherchant pas particulièrement les lésions tuberculeuses, ne les trouvait que dans 40 °/₀ des cas ; mais quand ses recherches s'orientèrent spécialement dans ce sens (300 dernières autopsies), le pourcentage devint beaucoup plus élevé : 97 °/₀ des cas !

Cette différence s'explique aisément : en effet, la lésion tuberculeuse, si elle est à peu près constante chez les adultes, est souvent très discrète, ce n'est souvent qu'une simple cicatrice fibreuse, un tubercule crétacé, passant facilement inaperçus, et ne pouvant être reconnus que grâce à des recherches prolongées et minutieuses, contrôlées souvent par examen histologique.

Nägeli groupe ses cas d'après l'âge des malades qu'il a autopsiés ; il distingue aussi les tuberculoses mortelles et les tuberculoses non mortelles.

Les conclusions qui se dégagent de ses constatations si intéressantes sont les suivantes :

Dans l'enfance, la tuberculose est rare, et presque toujours mortelle ; chez l'adulte, au contraire, la tuberculose est de règle, mais le plus souvent elle n'est pas mortelle.

La fréquence de la tuberculose croît de la 1re à la 18e année, pour atteindre 96 °/₀ après la puberté.

La tuberculose est mortelle dans 100 °/₀ des cas chez

le petit enfant. La mortalité tombe à 29 °/₀ à l'époque de la puberté ; elle est de 38 °/₀ à la trentaine, beaucoup moins élevée à un âge avancé.

Fréquence et mortalité varient donc en sens inverse l'une de l'autre. Le maximum de l'un correspond au minimum de l'autre ; les 2 courbes se croiseraient en un point correspondant à la 14ᵉ année.

La guérison (tuberculose latente inactive) est rare jusqu'à 18 ans ; puis elle croît régulièrement jusqu'à la fin de la vie.

Les statistiques de Nägeli avaient surtout été faites sur des adultes ; celles de *Hamburger et Sluka* (47) ont été faites sur 848 autopsies d'enfants de 0 à 16 ans (1).

La morbidité est la suivante (tuberculose non mortelle) :

2ᵉ et 3ᵉ année...	17 et 30 °/₀
de 4 à 11 ans...	35 °/₀
à la puberté.....	53 °/₀

La mortalité, au contraire, varie dans les proportions suivantes :

Elle est dans les premiers mois de 100 °/₀.

Elle n'est plus que de 30 °/₀ à l'époque de la puberté.

Toutes les statistiques (2), nous le répétons, nous fournissent des résultats semblables ; toutes nous montrent l'extrême diffusion de la tuberculose, rare dans les premiers mois de l'enfance, de plus en plus fréquente dans la suite, arrivant enfin à être généralisée à tous les adultes ou à peu près sinon à titre de maladie, du moins à titre de lésion anatomique.

(1) Ces auteurs reconnaissent une grande augmentation de la tuberculose dans la 2ᵉ année ; ils l'attribuent aux dangers d'infection auxquels est exposé l'enfant qui commence à marcher, à jouer, à toucher à tout.

(2) Voir aussi le travail de Burkhardt (22).

Dès lors, si presque tous nous avons été, à quelque degré, tuberculisés dès notre enfance, il devenait très logique de se demander, avec von Behring, si la phtisie pulmonaire de l'adulte n'était pas seulement un réveil, une réviviscence d'une tuberculose ancienne, contractée dans les premières années de la vie.

D'ailleurs le mérite de von Behring a été précédemment de soutenir cette théorie à une époque où les faits qui la rendent si vraisemblable n'étaient pas encore connus.

Autrefois, les choses paraissaient fort simples ; la tuberculose, maladie infectieuse et transmissible, ne différait en rien des autres maladies contagieuses. On devenait phtisique quand on était infecté par le bacille de Koch, et cela pouvait arriver à tout âge.

Des faits cliniques nombreux nous montrent pourtant qu'il ne doit point en être ainsi, pour l'adulte tout au moins. Il est tout d'abord exceptionnel, quand un adulte devient cliniquement tuberculeux, que l'on puisse avec certitude attribuer cette tuberculose à une contagion récente. Bien plus, dans une foule de circonstances, la résistance des adultes à la contagion est absolument frappante ; si cette résistance n'était point un fait indéniable, on s'expliquerait mal la rareté relative de la tuberculose chez les bactériologistes, chez les médecins, chez les infirmiers et infirmières, chez toutes les personnes en un mot que leurs occupations exposent à des contaminations bacillaires incessantes ; on ne s'expliquerait pas non plus la rareté de la tuberculose conjugale. Tous ces faits sont d'ailleurs trop connus pour nous arrêter plus longtemps.

Mais, lorsqu'un adulte devient cliniquement tuberculeux, s'il est difficile d'incriminer une contagion récente, il est au contraire facile, dans une foule de cas, de retrouver, dans les antécédents du malade, les preuves d'une tuberculisation plus ou moins ancienne.

Tout se passe en un mot comme si la lésion de l'adulte n'était, nous le répétons, que le réveil de cette tuberculose ancienne qui date de l'enfance, ainsi que nous l'ont appris les réactions à la tuberculine et les examens anatomo-pathologiques.

La question étant ainsi posée, on voit quel intérêt présente l'étude de la tuberculose infantile, de ses causes, de ses manifestations et de son évolution.

Tout d'abord, une première question est jugée ; celle de l'hérédité parasitaire de la maladie ; la tuberculose dans l'immense majorité de ces cas n'est pas une affection héréditaire ; les observations de tuberculose congénitale indéniable constituent une curiosité pathologique.

La question de la prédisposition héréditaire a été jugée dans le même sens, comme nous le verrons tout à l'heure ; quand il s'agit du nourrisson, la doctrine de la tuberculose, maladie contagieuse, reprend tous ses droits. Si les nourrissons deviennent tuberculeux, c'est qu'ils sont contaminés par leurs parents ou leur entourage.

Ce fait, démontré maintenant jusqu'à l'évidence, et dont l'intérêt pratique ne saurait échapper à personne, n'est point d'accord avec la doctrine de Behring ; cet auteur, en effet, en même temps qu'il rendait la tuberculose du jeune âge responsable de la phtisie de l'adulte, admettait que toujours les enfants se contaminaient par

voie intestinale en absorbant le lait de vaches tuberculeuses. Si cela était vrai, on devrait trouver à l'autopsie de nourrissons tuberculeux, des lésions intestinales et ganglionnaires témoins de cette infection digestive. Or il n'en est rien ; de telles lésions, manifestement primitives, sont une rareté, et bien des médecins d'enfant n'ont qu'exceptionnellement rencontré à l'examen nécroptique ce « carreau » soi-disant si fréquent.

Mais cette absence de lésion primitive intestinale n'était point suffisante pour désarmer les partisans de la théorie de Behring. Ils pensaient que les bacilles tuberculeux, absorbés par les voies digestives, étaient capables de traverser sans la léser, la muqueuse intestinale, et de demeurer plus ou moins longtemps dans un ganglion médiastinal par exemple, sans manifester leur virulence, sans même causer de lésion appréciable. Ces bacilles ainsi tolérés plusieurs mois, plusieurs années, pouvaient à un moment reprendre cette virulence, et déterminer en fin de compte une tuberculose pulmonaire. Certains travaux de Calmette, que nous avons plus haut cités, semblaient donner à cette théorie un réel appui. Mais quel que soit leur intérêt, ces faits expérimentaux ne sauraient prévaloir contre la clinique et l'anatomie pathologique humaines.

Le nourrisson réagit à l'infection tuberculeuse comme un animal de laboratoire neuf ; toujours, chez le cobaye une infection tuberculeuse détermine une lésion locale, chancre et adénopathie, précédant fatalement la généralisation de l'infection ; *toujours chez le nourrisson l'infection tuberculeuse primitive détermine une lésion locale, et cette lésion locale est toujours une lésion pulmonaire.*

Déjà Parrot avait vu ce fait d'une importance capitale ; il avait reconnu que les adénopathies médiastinales si importantes fussent-elles, étaient toujours secondaires à une lésion pulmonaire, comme nous voyons l'adénite inguinale du cobaye secondaire à un chancre abdominal, et il avait formulé la fameuse loi de l'adénopathie similaire. Cette loi fut confirmée par Küss ; les conclusions de cet auteur ne peuvent nous laisser aucun doute. Ses nombreux examens anatomo-pathologiques nous montrent, avec une merveilleuse clarté, la lésion pulmonaire toujours primitive et souvent reliée à la lésion médiastinale par une chaîne ininterrompue de ganglions tuberculeux qui nous font voir nettement la filiation des faits.

Les travaux de Küss, s'ils en avaient eu besoin, auraient d'ailleurs trouvé une éclatante confirmation dans ceux de Nägeli et de Ghon (37) qui avec les siens établissent d'une manière irréfutable que c'est par inhalation que les nourrissons se contaminent dans l'immense majorité des cas, pour ne pas dire toujours.

Mais ce n'est point seulement par le « chancre pulmonaire » et l'adénopathie médiastinale, que la tuberculose du nourrisson se rapproche de celle du cobaye ; c'est aussi par son évolution ; toutes deux sont fatales, et dans les mêmes délais ; au chancre pulmonaire, à l'adénopathie similaire font suite des lésions vite généralisées et tout se juge en quelques mois ; les statistiques nous ont montré, on s'en souvient, que la tuberculose du premier âge, si elle était rare, était toujours mortelle.

On aurait peine à croire, tant les réactions sont différentes que c'est le même microbe qui est responsable à

la fois de la tuberculose du nourrisson et de celle de l'adulte.

Mais, il ne faut pas nous y tromper, des deux réactions, celle qui est normale, c'est celle du nourrisson. Il ne faut pas voir dans l'évolution fatale de sa tuberculose la marque d'une sensibilité spéciale.

Les travaux de Römer (84) entre autres nous ont montré que les petits des animaux de laboratoire réagissaient à l'infection tuberculeuse expérimentale, identiquement comme les animaux plus âgés ; *ce n'est point la résistance du nourrisson qui est diminuée en raison de son jeune âge, c'est, au contraire, la résistance de l'adulte qui s'est singulièrement accrue, et cela à la faveur de son « allergie ».*

D'ailleurs, si les nourrissons meurent toujours et dans un délai très court, de leur tuberculose, c'est sans doute aussi parce qu'ils sont exposés fatalement à des infections primitives massives, presque expérimentales ; assurément « les infections du berceau » doivent être les plus redoutables qui soient.

Ce qui nous montre bien que la tuberculose du nourrisson, outre l'intensité de l'infection primitive, doit sa gravité au terrain « vierge » sur lequel elle évolue, c'est qu'elle se rapproche singulièrement, en somme, de celle des adultes « neufs ». Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit plus haut ; nous rappellerons seulement que dans les milieux peu touchés par la tuberculose, les formes de cette maladie sont le plus souvent aiguës et rapidement mortelles.

Cette évolution fatale est donc, à n'en pas douter, la réaction naturelle d'un organisme neuf à une infection tuberculeuse sévère.

Nous avons vu qu'à mesure qu'on s'adressait à des enfants plus âgés, le nombre des cuti-réactions devenait plus fréquent, comme aussi le nombre des tuberculoses mortelles diminuait. Tandis que les tuberculoses de la première année sont mortelles dans 100 °/₀ des cas, les tuberculoses de la puberté, déjà généralisées à tous les sujets, ou presque tous, ne sont plus mortelles que dans 30 °/₀ des cas.

La tuberculose augmente donc de fréquence en même temps qu'elle diminue de gravité ; tout se passe, en somme, comme si ces cuti-réactions positives, témoins de tuberculisations discrètes, correspondaient à autant d'autovaccinations plus ou moins solides.

D'ailleurs, cette idée d'une auto-vaccination des tuberculeux par leur tuberculose antérieure est loin d'être neuve ; Marfan rappelle que Bazin déjà considérait la tuberculose pulmonaire comme bénigne chez les scrofuleux.

Lasègue partageait le même avis. Cordier (de Lyon), pensait que la tuberculose, comme la syphilis, n'était pas réinoculable au porteur. Cornil (1), en 1883, nous dit qu'il était permis d'espérer que des inoculations de lupus pourraient servir de vaccination contre la tuberculose.

C'est surtout Marfan (62) qui, en 1884, formule l'opinion la plus catégorique : se fondant sur l'observation de nombreux cas cliniques, il reconnaît que les écrouelleux guéris ne font jamais de tuberculose pulmonaire, que les lupiques et les écrouelleux non guéris n'en font que rarement ;

(1) Cité comme les précédents, par E. Burnet, *loc. cit.*

que les phtisiques qui n'ont jamais eu ni lupus ni écrouelles, sont bien plus nombreux que ceux qui en ont ; que les phtisiques porteurs d'écrouelles ou de lupus complètement guéris, sont une rareté.

Mais, pour Marfan, on le voit, l'auto-vaccination n'est acquise qu'au prix de *la guérison* d'une tuberculose locale antérieure. Cette opinion n'est pas celle des expérimentateurs actuels ; des travaux de Römer, de Kraus (53, 54), de Calmette, il semble résulter, au contraire, que l'immunité tuberculeuse ne se manifeste que si l'organisme héberge encore des bacilles tuberculeux vivants et virulents.

La tuberculose serait à ce point de vue encore semblable à la syphilis (1) ; une guérison radicale, une stérilisation complète, ferait perdre à l'organisme le bénéfice de son immunité antérieure ; et cet organisme réagirait dès lors à nouveau comme un organisme neuf. Si pour la syphilis le fait paraît démontré, pour la tuberculose, au contraire, du moins en ce qui concerne la pathologie humaine, nous ne pouvons nous permettre à cet égard d'affirmations catégoriques.

Quelles que soient d'ailleurs les conditions de son apparition et les raisons de sa persistance, cette immunité tuberculeuse, due à une tuberculisation antérieure, si nettement démontrée par l'expérimentation, existe incontestablement aussi en clinique ; si on ne l'admet pas, une foule de faits demeurent incompréhensibles.

(1) D'ailleurs cette comparaison de l'infection tuberculeuse avec l'infection syphilitique, a déjà été faite un grand nombre de fois (Ranzi, Hamburger, Wolff (92). Il n'y a pourtant entre ces deux affections qu'une analogie des plus grossières.

Nous ne reviendrons pas sur la rareté de la tuberculose des médecins, des gens de laboratoire, des infirmiers, sur la rareté de la tuberculose conjugale : nous voulons seulement parler de la bénignité ordinaire des tuberculoses cutanées, des tubercules anatomiques, des lésions cutanées des abatteurs que leur métier expose journellement à une contamination par des bacilles tuberculeux de race animale.

La longue évolution silencieuse, torpide de ces affections cutanées, est quelque chose de très remarquable, et qui, de tous temps, a frappé les cliniciens ; on a longtemps cru que ces lésions ne devaient leur bénignité qu'à la virulence très atténuée des bacilles qui les avaient causées. Mais actuellement, et surtout depuis les travaux de Burnet (20) que reste-t-il de ces théories ? Si l'on compare pourtant l'évolution d'un lupus et celle d'une tuberculose cutanée expérimentale du cobaye, vite suivie d'une infection générale, le contraste est des plus frappants ; là encore, à n'en pas douter, la lésion cutanée doit sa bénignité à ce qu'elle se développe sur un terrain résistant, relativement immunisé (1). D'ailleurs, certains faits de pathologie humaine ont à

(1) Cela est plus vrai encore quand la lésion cutanée est une *tuberculide*. Si on se rappelle les expériences plus haut citées de Römer, concernant les réinfections intra-cutanées faites chez le cobaye tuberculeux avec de très petites doses de bacilles, réinfections qui déterminent des lésions toujours entièrement curables et dont l'évolution est une manifestation évidente de l'allergie, on est forcément tenté, avec E. Rist (75), de faire des tuberculides ordinairement curables elles aussi, et de pathogénie si obscure et si discutée, une même manifestation de l'allergie tuberculeuse.

Les constatations bactériologiques que nous avons faites dans la première partie de ce travail ne pourraient qu'augmenter la valeur de cette hypothèse si séduisante.

ce point de vue la valeur d'une expérience. Lœwenstein (58), Arluck et Vinocouroff (5), et d'autres auteurs, nous ont effet montré que chez les nouveau-nés israélites il arrive parfois que sur la plaie de circoncision rituelle dont le rabin fait l'hémostase par succion, il se greffe un véritable chancre tuberculeux ; or, fait remarquable, cette lésion cutanée n'a pas du tout l'évolution des lésions cutanées de l'adulte ; elle est rapidement infectante, s'accompagne vite d'engorgement des ganglions inguinaux et déclanche une tuberculose généralisée mortelle. Là encore le nouveau-né infecté réagit à l'infection comme un cobaye neuf.

Au contraire, à mesure que l'enfant avance en âge, à la faveur sans doute des tuberculisations dont les cutiréactions de plus en plus fréquentes nous sont un témoignage, l'allergie tuberculeuse va entrer en jeu. A l'autopsie des sujets de la seconde enfance, nous l'avons vu, on trouve fréquemment déjà des tuberculoses non mortelles, tandis que celle celles-ci étaient exceptionnelles chez les nourrissons ; en effet, et précisément à la faveur de l'allergie, les lésions tuberculeuses de la seconde enfance n'évoluent point fatalement vers la généralisation. Si à un moment donné, d'un foyer pulmonaire ou ganglionnaire latent, il se fait une dissémination discrète, celle-ci ne se traduit point toujours par une granulie mortelle ; l'organisme témoigne déjà d'une résistance plus solide, et c'est la période des tuberculoses multiples de la seconde enfance, véritable période secondaire de la tuberculose, comparable à quelque degré à la période secondaire de la syphilis.

C'est là que nous voyons les tuberculoses chirurgicales

multiples : ganglionnaires, osseuses, articulaires, cutanées, intrapéritonéales aussi. Parmi toutes ces lésions, il en est de nombreuses qui peuvent guérir, les autres demeureront ; mais, si elles sont graves, par leur localisation et les désordres anatomiques qu'elles causeront, leur évolution si lente, si chronique, comparée à l'évolution foudroyante, peut-on dire, de la tuberculose du premier âge, montre bien que l'organisme a acquis vis-à-vis du bacille de Koch une résistance incontestable.

Néanmoins, ce serait aller à l'encontre des observations cliniques journalières que de nier le caractère relatif de cette immunité ; que survienne, en effet, une cause occasionnelle quelconque, fatigue, maladie infectieuse (nous connaissons à cet égard l'influence néfaste de la rougeole), et nous verrons la résistance de l'organisme allergique en défaut : une poussée granulique, fatale celle-là, surviendra. La méningite tuberculeuse, si fréquente au cours de la seconde enfance, reste, on le sait, le triste apanage de cette période secondaire de la tuberculose humaine.

Reste la phtisie de l'adulte. En raison de son caractère inexorable, de son évolution traînante sans doute, mais, en somme, incurable, on hésite à première vue à en faire une réaction d'immunité. Et cependant, dans l'histoire des phtisiques, une foule de faits demeurent incompréhensibles, si l'on n'admet point précisément cette notion d'immunité.

La rareté de la granulie, chez eux, est un fait indéniable. Il est incontestable également que chez les phtisiques l'engorgement des ganglions cervicaux est exceptionnel ; et, pourtant, ces ganglions devraient toujours être infectés, en raison du passage incessant, dans

une bouche souvent mal tenue, de crachats bacillifères. De même les lésions tuberculeuses de cette muqueuse buccale elle-même, de la muqueuse laryngée sont loin d'être habituelles ; on ne les voit guère qu'à la fin, quand toute résistance organique est vaincue. De même les lésions intestinales, qui devraient être constantes sont, en somme, assez rares et également terminales.

Si les phtisiques ne possédaient point une véritable immunité contre le bacille tuberculeux, ils devraient tous être porteurs de tuberculoses cutanées du visage, tant il est fréquent qu'ils s'éclaboussent de parcelles de crachats virulents à chaque quinte de toux ; or il n'en est rien, les lupus sont chez eux relativement exceptionnels, comme aussi les tuberculoses cutanées du dos des mains ; et pourtant bien des malades ne se font point faute d'essuyer du revers de la main leurs lèvres, souvent souillées de bacilles.

D'ailleurs, des tentatives thérapeutiques, pour le moins osées, sont venues nous montrer cette immunité avec une netteté pour ainsi dire expérimentale. Klemperer en effet, traita des tuberculoses pulmonaires en leur injectant sous la peau de grosses doses de bacilles bovins virulents. Cette méthode au moins téméraire n'amena chez les malades traités aucun désordre grave !

Les différences profondes qui séparent la phtisie chronique de l'adulte de la tuberculose aiguë et rapide du nourrisson, viennent, nous le répétons, de ce que la phtisie de l'adulte est une tuberculose de réinfection ; tuberculose de réinfection parfois exogène, le plus souvent endogène, et sans doute massive, aux dépens d'un foyer médiastinal resté longtemps latent, mais toujours

virulent. L'immunité tuberculeuse que le sujet tuberculeux doit à sa tuberculose même, est nous l'avons vu, relative, et ses manifestations dépendent entre autres facteurs de la dose de la réinfection ; nous ne rappellerons pas les résultats de l'expérimentation si frappante à ce sujet : tel malade qui aurait indéfiniment supporté avec une immunité solide de petites agressions bacillaires, devient phtisique s'il a à répondre à des attaques plus sévères. Mais les réactions ont un caractère spécial en raison précisément de l'état d'allergie de l'organisme (1) ; elles se font dans le sens de l'hypersensibilité et amènent cette fonte caséeuse qui, s'étendant de proche en proche, cause les lésions caractéristiques de la phtisie ulcéreuse de l'adulte. Mais comme toujours hypersensibilité et immunité co-existent ; à côté de ces lésions ulcéreuses, se développent des lésions de sclérose qui balancent leurs effets, et quand ces lésions de sclérose prédominent, c'est l'immunité qui l'emporte.

Mais cette immunité est seulement relative, et il suffira que la résistance de l'organisme vienne à fléchir, pour que se déclanche une phtisie aiguë ou une granulie terminale, cette éventualité toutefois étant infiniment plus rare chez l'adulte que chez l'enfant.

La notion d'allergie n'a point seulement modifié nos conceptions générales sur l'étiologie et l'évolution de la tuberculose humaine. Des travaux récents nous ont montré le parti qu'on pouvait tirer de cette notion si féconde

(1) Constatations expérimentales de Römer. Cf. aussi les travaux de von Behring (14), Orth (69) Bartel (11) Baumgarten (12) Weber et Titze (93) Levy (57).

pour expliquer et classer certaines réactions viscérales des tuberculeux pulmonaires aux décharges bacillémiques.

Les recherches de Rist et de Kindberg (78) sur les lésions rénales des tuberculeux, auront eu le mérite d'ouvrir cette voie nouvelle à l'étude anatomo-pathologique comme à l'étude clinique de la tuberculose.

Nous ne saurions mieux faire que de rappeler brièvement leurs conclusions formulées dans un mémoire d'ensemble récemment paru.

Considérant les lésions rénales des tuberculeux comme des lésions de réinfection par voie sanguine d'un organisme sensibilisé par une tuberculisation antérieure, on peut expliquer par l'immunité ou par l'hypersensibilité de cet organisme le caractère si varié des lésions rénales.

La décharge bacillémique est-elle peu intense et l'organisme et en particulier le rein, possèdent-ils une immunité à peu près complète, dans ce cas les bacilles seront éliminés sans exercer aucune action pathogène ; il y aura bacillurie sans lésion rénale.

Si l'état d'immunité persiste encore et que les bacilles soient toujours peu nombreux, nous voyons s'édifier des tubercules isolés, bientôt scléreux. Leur cicatrice par leur étendue, comme aussi les infarctus qui souvent les accompagnent peuvent exceptionnellement entraîner en clinique quelques symptômes de néphrite.

Si l'immunité a disparu presque entièrement ou si les bacilles sont en nombre considérable, nous verrons se développer des lésions plus étendues ; celles-ci, qu'il s'agisse de granulie, de néphrites folliculaires ou d'infiltrats massifs, ne s'en rattachent pas moins par degrés insensibles aux lésions tuberculeuses habituelles ; ce sont

elles qui correspondent le plus souvent aux symptômes de rétention chlorurée que l'on peut observer chez les phtisiques.

Dans d'autres cas, la réaction des reins à une réinfection par voie sanguine traduit l'hypersensibilité de l'organisme allergique ; on se rappelle que Rist et Kindberg, par injection intra-cardiaque massive de bacilles de Koch à des chiens spontanément tuberculeux, provoquaient la mort de ces animaux qui succombaient en quelques heures à une intoxication suraiguë et présentaient à l'autopsie des altérations viscérales extrêmement intenses.

Les lésions rénales surtout étaient particulièrement prononcées ; elles avaient un caractère nécrotique et hémorragique, rappelant celui des lésions de l'intoxication cantharidienne suraiguë et étaient généralisées à tout le parenchyme. Jamais l'inoculation intra-veineuse de bacilles à un chien neuf, si massive soit-elle, ne détermine de lésions semblables ; elle provoque toujours des lésions tuberculeuses souvent confluentes mais n'ayant absolument pas le caractère de ces altérations si particulières.

Or, ces lésions rénales suraiguës, Rist et Kindberg ont été les premiers à les retrouver chez les phtisiques, ou du moins les premiers à reconnaître leur véritable nature, car des observations anciennes de « néphrites tuberculiniques » de Burkhardt et de Chauffard, avaient sans doute déjà trait à des faits de ce genre.

Dans les observations de Rist et Kindberg, tantôt, des lésions de néphrite suraiguë semblables aux lésions expérimentales étaient trouvées à l'autopsie de malades

succombant inopinément à une tuberculose chronique sans avoir présenté le moindre signe de néphrite.

Tantôt, au contraire, on trouvait ces lésions à l'autopsie de sujets brusquement tombés dans un état très grave, morts avec des signes indéniables de néphrite aiguë terminale.

M. Léon Kindberg (51), dans sa thèse remarquable, a cité plusieurs observations de ces deux catégories : dans chacun de ces cas il a été possible de montrer le rapport de ces lésions rénales suraiguës avec une décharge bacillémique terminale souvent massive. Nous avons d'ailleurs vu plus haut que cette bacillémie terminale est relativement fréquente chez les phtisiques.

Elle seule permet, semble-t-il, d'expliquer ces phénomènes si semblables à l'hypersensibilité des animaux réinoculés par voie intra-veineuse.

Les sujets succombent, dans les cas de ce genre, à un véritable « choc anaphylactique ». Tantôt l'intoxication suraiguë les emporte avant que les phénomènes cliniques de localisation aient eu le temps de se produire. Dans d'autres cas, un syndrome de néphrite aiguë peut cependant s'ébaucher avant que survienne la mort, toujours rapide.

Mais à côté de réactions mortelles, nous avons vu que la réinoculation expérimentale pouvait entraîner des lésions aiguës sans doute dans leur évolution, mais curables complètement. Rist et Kindberg pensent que la clinique fournit également des cas de ce genre ; il n'est pas exceptionnel, en effet, au cours de la phtisie, de voir brusquement une aggravation de l'état général coïncider avec des œdèmes, de l'hématurie ; puis tout

rentre dans l'ordre. C'est la néphrite hémorragique passagère des tuberculeux. Il s'agit vraisemblablement là de phénomèmes analogues à ceux qui peuvent entraîner la mort. Rist et Kindberg en ont observé un cas typique manifestement, lié lui aussi à une décharge bacillémique ; il paraît bien qu'il s'agisse là d'une réaction allergique, de moindre intensité, passagère, guérissant complètement et constituant un véritable phénomène de Koch rénal.

Nous avons voulu citer sommairement les conclusions de ces travaux, pour montrer quel jour nouveau la notion d'allergie vient jeter sur l'étude anatomo-pathologique, clinique et pathogénique de la tuberculose : nous devons, on le voit, à cette notion, des acquisitions importantes, nous lui en devrons, sans aucun doute, des nouvelles ; car l'étude des lésions allergiques, commencée par Rist et Kindberg sur le rein, par Bezançon et de Serbonnes sur le poumon, feraient sûrement découvrir des faits et des rapports nouveaux, si elle était tentée pour les autres organes.

LÉGENDES DE LA PLANCHE I

FIG. 1. — *Phénomène de Koch* (7e jour, la réinoculation ayant été faite avec *un milligramme* de bacilles humains).

Infiltration hypodermique.

On aperçoit, au milieu de mononucléaires et de polynucléaires plus ou moins pycnotiques, un amas de bacilles paraissant très altérés. Ils sont faiblement acido-résistants et présentent un aspect pulvérulent très net.

Sur toute la coupe on ne pourrait découvrir que de très rares bacilles semblant tous aussi altérés.

FIG. 2. — *Lésion de première inoculation* (7e jour, l'inoculation ayant été faite avec *un milligramme* de bacilles humains).

Infiltration hypodermique.

Les bacilles sont très nombreux, comme on peut en juger : ils sont presque tous phagocytés par des polynucléaires et ont conservé leur forme et leur coloration tout à fait normales.

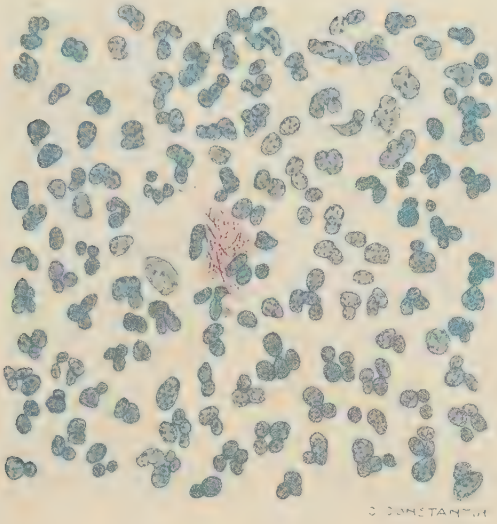

Fig. 1

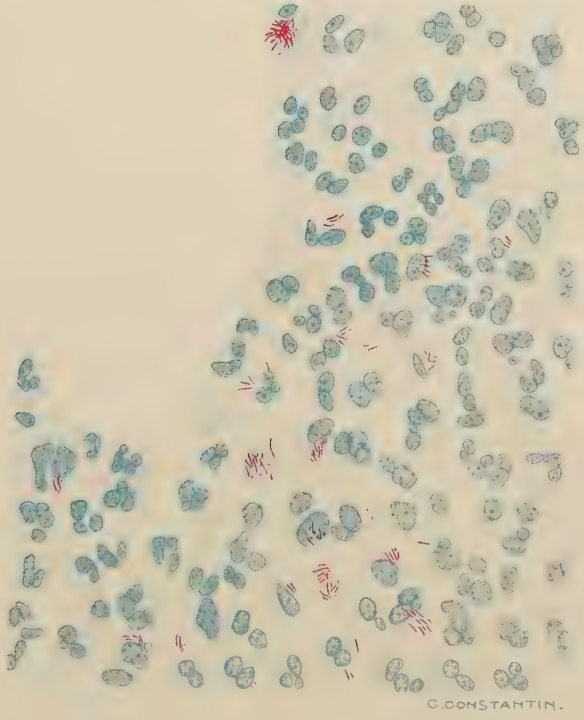

Fig. 2.

PLANCHE II

Fig. 3. — *Lésion de première inoculation* (7e jour).

L'épiderme et la partie superficielle du derme sont normaux. L'infiltration cellulaire est limitée à la partie profonde du derme et à l'hypoderme.

PLANCHE III

FIG. 4. — *Phénomène de Koch* (4e jour).

L'épiderme est tombé, le derme nécrosé. On aperçoit de place en place la trace des follicules pilo-sébacés.
Enorme infiltration de l'hypoderme et des couches musculaires sous-jacentes.

PLANCHE IV

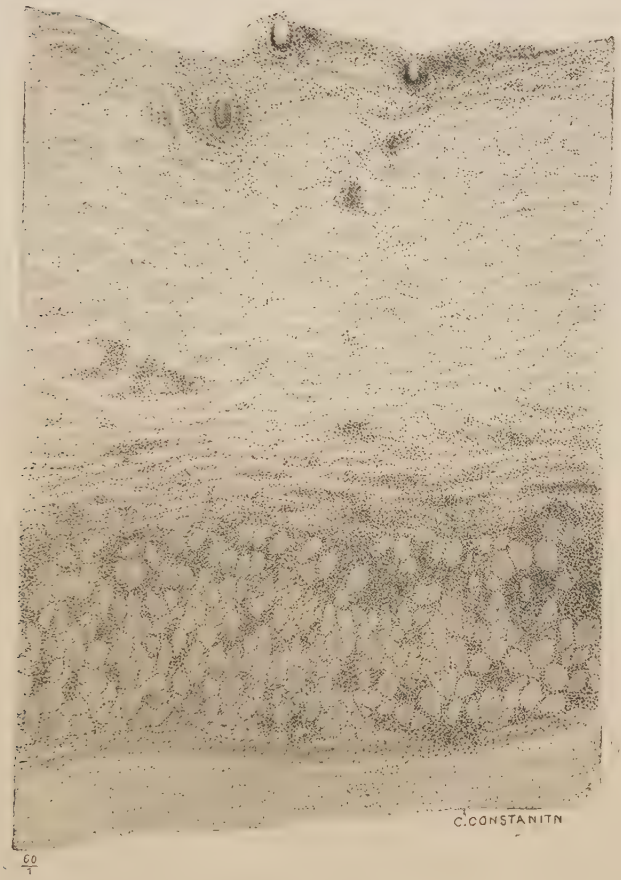

Fig. 5. — *Phénomène de Koch* (5e jour).

L'épiderme est tombé : on aperçoit en haut dans les couches infiltrées et nécrosées du derme les restes méconnaissables des follicules pilo-sébacés. Les faisceaux du derme sont œdématiés, épaissis, séparés par des infiltrats leucocytiques abondants. L'infiltration cellulaire est également intense dans l'hypoderme et dans la couche musculaire.

G. Steinheil, éditeur.

CONCLUSIONS

I. — Quand on inocule un cobaye tuberculeux avec une dose massive de bacilles tuberculeux injectés dans le derme, les phénomènes qu'on observe varient suivant les cas.

1° Tantôt on assiste à l'édification d'un chancre à peine différent, par son évolution plus rapide, de la lésion de primo-inoculation ;

2° Tant il se produit, dès les premiers jours, un œdème inflammatoire très accusé et un volumineux abcès caséeux vite fistulisé et laissant après lui un chancre qui persiste jusqu'à la mort de l'animal ;

3° Tantôt enfin, *et c'est là précisément le phénomène de Koch*, il se développe à l'endroit de la réinoculation cutanée, non point un abcès caséeux, mais une escarre étendue et brunâtre, qui s'élimine vers le 8e jour, laissant une ulcération plane qui guérit complètement.

Si au lieu de laisser cette lésion évoluer spontanément, on la prélève par excision avant que l'escarre se soit détachée, la plaie laissée par l'excision se cicatrise rapidement.

Au contraire, l'excision d'une lésion de primo-inoculation, quelque précoce et quelque radicale qu'elle soit, laisse une plaie qui ne guérit pas et qui évolue toujours en un chancre tuberculeux typique.

II. — Les cobayes tuberculeux qui réagirent à une seconde inoculation par un « phénomène de Koch » étaient tuberculeux depuis un temps variable ; mais ils étaient, en général, relativement peu tuberculisés. Nos animaux nous ont semblé réagir suivant le degré de leur imprégnation bacillaire bien plus que suivant l'âge même de leur tuberculose ; des cobayes tuberculeux depuis plusieurs mois, mais encore en bon état, nous ont donné des phénomènes de Koch typiques ; des animaux en proie à une infection plus récente, mais sévère, ont réagi à la réinoculation par un abcès caséeux banal.

III. — Quand on compare le phénomène de Koch typique avec la lésion de primo-inoculation, on voit que ces deux réactions diffèrent profondément et que ces différences sont à la fois d'ordre : chronologique, quantitatif, qualitatif.

a) *Chronologique.* — En effet, tandis que la lésion de primo-inoculation demande quelques jours d'incubation pour se manifester (4 jours environ pour les doses avec lesquelles nous avons travaillé, beaucoup plus pour des doses moindres), la lésion de réinoculation apparaît presque immédiatement.

b) *Quantitatif.* — Alors qu'au début, la lésion de primo-inoculation n'est qu'un tout petit nodule dermique, la lésion de réinoculation est d'emblée très étendue.

c) *Qualitatif.* — Tandis que le nodule de primo-inoculation évolue en un chancre caséeux incurable, le phénomène de Koch se traduit par une escarre laissant une plaie qui se cicatrise.

Ces modifications chronologiques, quantitatives et qualitatives des réactions à une inoculation bacillaire, caractérisent précisément cet état que von Pirquet a dénommé « allergie ».

Le phénomène de Koch apparaît comme un exemple frappant de l'allergie tuberculeuse ; l'organisme tuberculeux réagit autrement qu'un organisme neuf à une nouvelle agression bacillaire, et cette réaction différente se fait évidemment dans le sens d'une plus grande résistance ; l'hypersensibilité manifeste des animaux réinoculés coexiste chez eux avec une immunité indéniable, d'ailleurs locale et générale.

IV. — Si au lieu de réinoculer des cobayes avec de grosses doses de bacilles (de l'ordre du milligramme), on pratique des réinoculations avec des doses petites ou très petites, les animaux tuberculeux se montrent absolument immuns contre ces bacilles pourtant capables de tuberculiser dans des délais normaux des animaux témoins ; dans ce cas le phénomène allergique apparaît seulement sous sa face immunité.

V. — Le phénomène de Koch domine toute l'histoire des réinoculations tuberculeuses, réinoculations intraveineuses, péritonales, etc.

Les effets de la réinoculation dépendront toujours de la dose de bacilles employés.

Cette dose est-elle massive, les animaux réinoculés succomberont rapidement à une intoxication suraiguë.

La réinfection est elle moins sévère, elle déterminera

des phénomènes cliniques graves, mais non fatalement mortels ; les animaux pourront guérir et, dans ce cas, ils ne garderont aucune trace de la nouvelle agression bacillaire.

La réinfection est-elle plus légère encore, elle sera supportée sans aucune manifestation clinique et ne déterminera non plus aucune tuberculisation nouvelle.

Suivant la manière dont la réinfection est dosée, le phénomène allergique apparaît donc sous sa face hypersensibilité, sous sa face immunité, ou sous ces deux aspects à la fois.

VI. — Nous avons cherché à éclairer le mécanisme intime du phénomène de Koch en étudiant histologiquement et bactériologiquement la lésion cutanée allergique aux différents stades de son évolution et en la comparant à la lésion de primo-inoculation.

Si histologiquement déjà la lésion allergique se distingue de la lésion de primo-inoculation par la congestion, l'infiltration beaucoup plus accentuée du derme et de l'hypoderme, les lésions épidermiques précoces, la nécrose dermique et l'escharification, c'est surtout au point de vue bactériologique que cette lésion de réinoculation est intéressante. Les bacilles y sont en effet beaucoup plus rares que dans la lésion cutanée de primo-inoculation. Au lieu de former comme dans celle-ci de véritables nappes diffuses, ils sont isolés, en petits groupes épars, généralement phagocytés. Parfois même on ne peut les retrouver malgré une recherche attentive, et cela avant la chute de l'escarre.

Il semble donc bien que, dans le phénomène de

Koch, les bacilles soient non pas éliminés en masse dans l'escarre et avec elle, mais bien détruits sur place, au sein même des téguments infiltrés.

Cette hypothèse est encore rendue plus vraisemblable.

1° Par l'aspect tout particulier des rares bacilles que l'on trouve dans la lésion allergique cutanée ; ces bacilles sont souvent fragmentés, mal colorés, pulvérulents, aspects qui font penser à une lyse bacillaire plus ou moins intense.

2° Par le résultat des inoculations à des cobayes sains des lésions allergiques cutanées prélevées par biopsie ; ces lésions cutanées se montrent, en général, beaucoup moins virulentes pour les cobayes que les lésions de primo-inoculation. Elles leur confèrent seulement une terberculose en général très atténuée et lente, parfois même elles les laissent absolument indemnes.

Ces résultats que corroborent singulièrement l'étude des réinfections péritonéales, sont peut-être de nature à jeter quelque lumière sur le mécanisme encore si obscur de l'hypersensibilité et de l'immunité aux réinfections tuberculeuses.

VII. — Quel que soit d'ailleurs son mécanisme, le phénomène de Koch semble apporter la solution qui permet de résoudre plusieurs problèmes soulevés par l'étude de la tuberculose.

La notion de l'allergie a profondément modifié nos idées sur la contagiosité de cette affection et sur son évolution du nouveau-né à l'adulte.

Cette notion est de nature à jeter quelque lumière sur la question si controversée des tuberculides cutanés.

Nous lui devons déjà des acquisitions importantes : tels ces travaux récents qui nous ont montré le parti qu'on pouvait tirer de cette idée si féconde pour expliquer certaines lésions rénales suraiguës et terminales consécutives à des décharges bacillémiques, ou même certains symptômes de néphrites passagères et curables, réalisant un véritable phénomène de Koch rénal.

Vu :
Le Président de la Thèse,
DEBOVE.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Pr le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE (1)

1. **F. Arloing** et **Dufourt.** Réinoculation de la tuberculose au cobaye. *C. R. de la Société de Biologie*, t. LXVIII, 5 mars 1910, p. 422-424.
2. **S. Arloing.** *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, 1892, p. 236.
3. **Ameuille** et **Kindberg.** Sur la présence de bacilles de Koch virulents en divers points de l'organisme des sujets morts de tuberculose pulmonaire. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 2e série, t. III, avril 1913, p. 33-40.
4. — De l'existence fréquente d'une bacillémie terminale chez des tuberculeux pulmonaires. Valeur de l'inoculation au cobaye d'un fragment d'organe. *Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des hôp.*, 30 janv. 1914, p. 174.
5. **S.-M. Arlück** et **J. Winocouroff.** Zur Frage über die Ansteckung an Tuberkulose judischer Kinder während der Beschneidung. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, *1912*. Würzburg, t. XXII, p. 341-349.
6. **P. Armand-Delille.** Les poisons tuberculeux et leur rapport avec l'anaphylaxie et l'immunité. *L'Œuvre médico-chirurgical* (Masson), n° 66, 12 janv. 1912.
7. **P. Armand-Delille** et **M. Huet.** Recherches expérimentales sur l'action respective et réciproque des différents poisons du bacille tuberculeux. *Congrès international de la tuberculose*, 1905. Masson, 1906, t. I, 1re sect., p. 464-466.

(1) Cette bibliographie n'a pas la prétention d'être complète : nous indiquons seulement les travaux que nous avons cités.

8. **O. Bail.** Uberempfindlichkeit bei tuberkulosen Tieren. *Wiener kl. Wochenschrift*, 28 juillet 1904, n° 30, p. 846-849.
9. — Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberkulose. *Wiener kl. Wochenschrift*, n° 9, 2 mars 1905, p. 211-218.
10. — Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. *Zeitschrift f. Immünitätsforschung* (Iéna), 1910 (4). H. 4, p. 470-485.
11. **J. Bartel** et **W. Neumann**. Ueber Immunisierungsversuche gegen Perlsucht. *Zentralblatt f. Bakteriologie*, 1909, Bd. 48. H. 5, p. 657-670.
12. **Baumgarten**. Ueber die pathologisch-histologische Wirkung und Wirksamkeit des Tuberkelbazillus. *Berliner kl. Wochenschrift*, 1901, n° 44, p. 1100-1104.
13. **von Behring**. Cité par Römer : Zur Präventivtherapie der Rindtuberkulose, etc. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*. Würzburg, 1905, Bd. IV, p. 341-411.
14. — Ueber Lungenschwindsuchtentstehung und Tuberkulosebekämpfung. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1903, n° 39.
15. **Béclère, Chambon, Ménard.** Etude sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant du sérum d'une génisse vaccinée. *Annales de l'Institut Pasteur*, janv. 1896, t. X, n° 1, p. 1-46.
16. **F. Bezançon** et **H. de Serbonnes.** Réinfection à dose massive des cobayes tuberculeux par voie sous-cutanée et par voie intra-trachéale. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*. 2e série, t. II, n° 4, avril 1912, p. 51-63.
17. — Etudes sur les anticorps tuberculeux. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 6, nov. 1909, p. 1068-1083.
18. — Superinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye. *Annales de Médecine*, 1re année, n° 2, fév. 1914, p. 129-152.
19. **E. Burnet.** La tuberculose de l'enfant à l'adulte. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. IX, n° 10, 31 mai 1911, p. 433-444 et n° 11, 15 juin 1911, p. 481-489.
20. — La virulence des bacilles tuberculeux et les tuberculoses dites atténuées. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 11, nov. 1912, p. 868-892.
21. **E. Burnet** et **Mantoux.** Inoculation tuberculeuse par voie

intradermique. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 19 oct. 1912, p. 384-386.

22. **A. Burkhardt.** Uber Haüfigkeit und Ursache menschlicher Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 sektionen. *Zeitschrift f. Hygiene.* Bd. 53, 1906, p. 139-158.
23. **Calmette** Immunisation active contre la tuberculose par les vaccins anti-tuberculeux. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. IX, n° 18, 30 sept. 1911, p. 777-785.
24. **Calmette** et **Guérin**. Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXII, n° 9, sept 1908 p. 689-703.
25. — Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des bovidés. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVII, n° 2, fév. 1913, p. 162.
26. **Calmette** et **Massol** Sur une nouvelle réaction masquant dans les sérums la présence des anticorps tuberculeux. *C. R. de la Société de Biologie*, t. LXVIII, 5 fév. 1910, p. 224-226.
27. **Calmette**. Quelques aperçus nouveaux sur la question de la vaccination contre la tuberculose. *Presse Médicale*, n° 15, 21 fév. 1912, p. 153-155.
28. **Charrin**. Tuberculose et morve : auto-inoculation et réinoculation. *Revue de Médecine*, 1885, p. 463.
29. **P. Chaussé**. La réinoculabilité de la tuberculose. *Revue de la tuberculose*, 2e série, t. X, n° 3, juin 1913, p. 177-199.
30. **Courmont** et **Lesieur**. Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. *C. R. Société de Biologie*, t. LXIV, 23 mai 1908, p. 882-883.
31. **Detre-Deutsch.** Superinfektion und Primäraffekt. *Wiener kl. Wochenschrift*, n° 27, 7 juillet 1904, p. 764-768.
32. **Deycke**. Cité par Ritter et Vehling : Kindheitstuberkulose und Immünität. *Berliner kl. Wochenschrift*, 25 octobre 1909, n° 43, p. 1924-1929.
33. **Deycke** et **Much**. Bakteriolyse von Tbkbazillen. *Münch. mediz. Wochenschrift*, n° 39, 28 sept. 1909, p. 1985-1987.
34. **Falk**. Beitrag zur Impftuberkulose. *Berliner kl. Wochenschrift*, n° 50, 10 déc. 1883, p. 772-775.

35. **Friedberger** et **Schütze**. Ueber das akutwirkende Gift (Anaphylotoxin) aus Tbkazillen. *Berliner kl. Wochenschrift*, n° 9, 27 fév. 1911, p. 369-373.

36. **P. Gastinel**. *Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole*. Thèse de Paris, 1912-1913. Steinheil, N° 154.

37. **Ghon**. Cité par Ribadeau-Dumas, Debré et Rolland. La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire. *Bulletins et Mémoires de la Société Méd. des hôpitaux* Séance du 1er mai 1914, p. 789-805, n° 15.

38. **H. Gougerot** et **G. Laroche**. Etiologie et pathogénie des tuberculides cutanées : les tuberculides expérimentales. *Gazette des hôpitaux*, n° 11, 27 janv. 1912, p. 141-148 et n° 14, 3 fév. 1912, p. 185-193.

39. **H. Gougerot**. De l'utilité de reconnaître à leur ombre les parasites dépourvus d'électivité colorante. *C. R. Société de Biologie*, t. LXVII, 27 nov. 1909, p. 578-580.

40. — L'anaphylaxie dans les infections. *Journal médical français*, 7e année, n° 1, 15 janv. 1913, p. 19-31.

41. — Tuberculose : nouvelles hypothèses pathogéniques. *Journal de Médecine interne* 16e année, 2e série, n° 14, 20 mai 1912, p. 131-134.

42. **H. Gougerot** et **G. Laroche.** Pathogénie des tuberculides cutanées nouvelles hypothèses. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 2e série, t. II, n° 4, avril 1912, p. 37-49.

43. **H. Gougerot** et **Jean Troisier**. Contribution à l'étude de la fixation des toxines tuberculeuses sur le tissu nerveux, à propos d'un cas de paralysie de Landry de nature bacillaire. *Bulletins et Mémoires de la Société Méd. des hôp.*, 18 mars 1910, p. 289-301.

44. **F. Hambürger**. Ueber Tuberkuloseimmünität. *Beiträge zur kl. der Tuberkulose*, B. XII, 1909, p. 259-293.

45. — Ueber die Wirkung der Alttuberkulin auf den tuberkulosefreien Menschen. *Münch. med. Wochenschrift*, n° 23, 9 juin 1908, p. 1220-1222.

46. **F. Humbürger** et **R. Monti**. Die Tuberkulosehäufigkeit in Kindesalter. *Münch med. Wochenschrift*, n° 9, 2 mars 1909, p. 449-451.

47. **F. Hambürger** et **E. Sluka**. Beitrag zur Kenntniss der Tuberkulose im Kindesalter. *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* Berlin, Bd. 62, 1905, 2, H. 4, p. 517-536.

48. **H.-F. Helmholz** et **Toyofuku**. Histologische Untersuchungen über die ersten Veränderungen nach der Tuberkuloseinfektion. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* Würzburg Bd. XVII, 1910, p. 39-50.

49. **Héricourt**. Le sérum de chien dans le traitement de la tuberculose. *Archives générales de médecine*, avril 1892, p. 385-412.

50. **K. Joseph**. Zur Theorie der Tuberkulin überempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immünitätsforschung*, 10 fév. 1910, H. 5, p 575-583.

51. **Kindberg**. *Etudes sur le rein des tuberculeux*. Thèse de Paris, Steinheil, 1913.

52. **R. Koch**. Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Woch.*, 1891, 15 janv., p. 101.

53. **R. Krauss** et **S. Gross**. Ueber experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. *Zentralblatt f. Bakteriologie*. Bd. 47, 1908. H. 3, p. 298-307.

54. **R. Krauss** et **Volk**. Zur Frage der Tuberkuloseimmünität. *Wiener klin. Wochenschrift*, t. XXIII, 12 mai 1910, n° 19, p. 699-701.

55. **R. Krauss** et **Hofer**. Ueber Auflösung der Tbkbazillen und anderer säurefester Bakterien im Organimus. *Wiener klin. Wochenschr.*, t XXV, 18 juillet 1912, p. 1111-1114.

56. **Küss (G.)**. *De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine.* Th. de Paris, 1898.

57. **Levy**. Ueber die Möglichkeit Meerschweinen gegen Tuberkulose zu immunisieren. *Zentralblatt f. Bakteriologie*, Bd. 33, n° 9, p. 701-703.

58. **Lowenstein**. Cité par Arlück et Winocouroff (*Loco cito*), p. 342. Cf. n° 5.

59. **H. Luedke** et **F. Fischer.** Die klinische Verwertung der serologischen Untersuchungsmethoden bei der Tuberkulose. *Zeitschrift f. kl. Medizin.*, t. LXXII, 1911, fasc. 6 et 7, p. 545-554.

60. **Mantoux** et **Lemaire.** Intradermo-réaction à la tuberculine chez 300 enfants non malades. *Sem. médicale*, 1909, n° 31, 4 avril 1909, p 371.

61. **W.-H. Manwaring** et **J. Bronfenbrenner.** Intraperitoneal lysis of tubercle bacilli. *The Journ. of experim. Medicine*, t. XVIII, fasc. 6, 1er déc. 1913, p. 601-17.

62. **Marfan.** De l'immunité conférée par une tuberculose locale pour la tuberculose pulmonaire. *Archives générales de Médecine*, 1886, I, p. 423.

63. **Metchnikoff, Burnet** et **Tarrassewitch** Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les steppes des kalmouks. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXV, n° 11, nov. 1911, p. 785 804.

64 **Nageli.** Ueber Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose nach 500 Sektionen des Zürcherischen pathologischen Instituts. *Virchows Arch.*, Bd. 160, 1900, p. 426-474.

65. **Nicolle.** Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXI, n° 2, fév. 1907, p. 128-137.

66. **Nicolle** et **Loiseau.** Les facteurs de toxicité des bactéries. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXV, n° 2, fév. 1911, p. 150-166.

67. **Nicolle** et **Pozerski.** Une conception générale des anticorps et de leurs effets. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXII, n° 1, janv. 1908, p. 26-53.

68. **Onaka.** Ueber die passive Ubertragung der tuberkulosen Uberempfindlichkeit bei Meerschweinchen. *Zeitschrift f. Immünitätsforschung* (Iéna), n^os 2 et 3 26 mars 1910, p. 264-269.

69. **Orth.** *Berliner med. Gesellschaft.* an in *Münchener med. Wochenschrift*, n° 19, 8 mai 1906, p. 949.

70. **von Pirquet.** *Klinische Studien über Vakzination und Vakzinalallergie*, 1 vol. in-8°, Wien., 1907.

71. **von Pirquet** et **Schick.** *Die Serumkrankheit*, 1 vol. in-8°, Wien. Deuticke, 1907.

72. **von Pirquet**. Allergie. *Münch. med. Wochenschr.*, 24 juillet 1906, n° 30, p. 1457-1458.

73. **Ch. Richet**. L'anaphylaxie. F. Alcan, 1912, p. 33.

74. **Ch. Richet** et **Portier.** De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 15 fév. 1902, p. 170-172.

75. **E. Rist.** A propos de la communication de H. Gougerot et G. Laroche sur la pathogénie des tuberculides cutanées. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*. Séance du 21 mars 1912, 2e série, t. II, n° 4 (avril 1912), p. 49.

76. — La réaction locale, consécutive à l'injection probatoire de tuberculine. *Bulletin de la Société d'études scientiques sur la tuberculose*, 2e série, t. III, n° 1, fév. 1913, p. 8-12.

77. **E. Rist, Armand-Delille** et **Vaucher.** Valeur comparée de la déviation du complément chez les tuberculeux avec la tuberculine et les antigènes de Calmette. *C. R. de la Société de Biologie*, 19 avril 1913, p. 791-792.

78. **E. Rist** et **M. Léon-Kindberg**. Lésions rénales obtenues par l'injection intracardiaque de bacilles tuberculeux chez des chiens atteints de tuberculose pulmonaire chronique. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 2e série, t. III, n° 22, avril 1913, p. 29.

79. **E. Rist, M. Léon-Kindberg** et **J. Rolland.** Etudes sur la réinfection tuberculeuse. *Annales de Médecine*, t. I, n° 3, mars 1914, p. 310-355 et n° 4, avril 1914, p. 375-394.

80. **Römer** et **Joseph**. Die tuberkulöse Reinfektion. *Beiträge zur Kl. der Tuberkulose*. Würzburg, Bd. XVII, 1910, p. 287-344.

81. **Römer**. Spezifische Uberempfindlichkeit und Tuberkulose immunität. *Beiträge zur Kl. Tuberkulose*, Würzburg, t XI, 1908, p. 79-142.

82 — Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. *Beiträge zur Kl. der Tuberkulose*. Würzburg, t. XIII, 1909, p. 1-63.

83. — Ueber Immunität gegen natürliche Infektion mit Tbkbazillen. — Kritisches und Antikritisches zur Lehre von der Phthisiogenese. *Beiträge z. Kl. der Tub.*, t. XXII, 1910, p. 265 et 301.

84. — Die experimentelle Tuberkulose infektion des Säuglings. *Beiträge zur Kl. der Tuberkulose*, 1910, Bd. XVII, p. 345-355.

85. **Rossignol** et **Vallée** Cité par M. J Basset. Compte-rendu de l'expérience de vaccination antituberculeuse de Melun. *Recueil de méd. vétérinaire*, t. LXXXIII, n° 21, 15 nov. 1906, p. 800-802.

86. **Strauss.** *La tuberculose et son bacille*, 1895, p. 786.

87. **Vallée.** Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, f. 9 septembre 1909, p. 665-76.

88. — La vaccination contre la tuberculose des bovidés. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. VII, n° 20, 30 octobre 1909, p. 857-869.

89. — Sur la vaccination antituberculeuse. *Bulletin de la Société de méd. vétérinaire*, 1906, p. 407.

90. — Sur les propriétés du sérum de cheval hyperimmunisé contre la tuberculose à l'aide de bacilles humains virulents. *Soc. de Biologie*, t. LXVII, 11 déc. 1909, p. 700-702.

91. **Wolff-Eisner.** Die Ophtalmo und Kutandiagnose der Tuberkulose. *Beiträge z. Kl. der Tub.*, Bd. IX, 1908, p. 1-197.

92. **Wolff.** Ueber infektions gefahr und Erkranken bei Tuberkulose *Münch. med. Wochenschrift*, n° 39, 27 sept. 1892, p 685-689.

92. **Weber** et **Titze.** Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. *Tuberkulosearbeiten aus dem Kais-Reichsgesundheitsamt.* H. 7. 1907.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

EXPÉRIENCES PERSONNELLES 14

Réinoculations cutanées de doses massives de bacilles de Koch 14

A. — Technique employée 14

B. — Résultats des réinoculations cutanées de grosses doses de bacilles de Koch 22

I. — *Cobayes ayant réagi à la réinoculation par un phénomene de Koch typique* 22

1° Phénomènes de Koch ayant évolué spontanément... 23

2° Lésions cutanées de réinoculation répondant au phénomène de Koch typique prélevées par biopsie à des stades différents de leur évolution 37

II. — *Réaction allergique caractérisée par un abcès caséeux à évolution rapide* 52

III. — *Réaction caractérisée par un abcès caséeux banal...* 56

C. — Etude histologique de la lésion cutanée allergique 74

Biopsie de quelques lésions de réinoculation (phénomène de Koch) 80

Biopsie des lésions des 3e et 4e inoculations (phénomène de Koch et abcès caséeux) 87

Biopsie des lésions cutanées de première inoculation 88

D. — Inoculations comparatives faites a des cobayes neufs, avec des lésions cutanées de primo-infection et des lésions cutanées allergiques 90

A. — *Réactions aboutissant, après phénomènes aigus faisant penser à un phénomène de Koch, à une fonte caséeuse* 93

B. — *Résultats fournis par l'inoculation de fragments de lésions cutanées allergiques typiques aboutissant à l'escarre* 95

EXPÉRIENCES NON PERSONNELLES..... 100

Résultat des réinoculations cutanées avec de petites ou de très petites doses de bacilles..... 100

L'ALLERGIE TUBERCULEUSE..... 109

Inoculation de lésions de seconde inoculation..... 131

IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE ARTIFICIELLE..... 140

L'ALLERGIE TUBERCULEUSE (*suite*)..... 149

CONCLUSIONS..... 175

BIBLIOGRAPHIE..... 181

Saint-Brieuc. — Typ. F. Guyon (1914).